

LE SYNDROME NÉPHROTIQUE DE L'ADULTE

(A propos de 200 observations)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 31 janvier 1964

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Pierre GAUCHER

Interne des Hôpitaux
Assistant de Physiologie

né le 13 juin 1931, à Nevers (Nièvre)

Examineurs de la thèse:	{	MM. HEULLY, Professeur	Président.
		ARNOULD, Professeur	Juges.
		FAIVRE, Professeur	
		LARCAN, Professeur Agrégé	

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1965

LE SYNDROME NÉPHROTIQUE DE L'ADULTE

(A propos de 200 observations)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 31 janvier 1964

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Pierre GAUCHER

Interne des Hôpitaux
Assistant de Physiologie

né le 13 juin 1931, à Nevers (Nièvre)



Examineurs de la thèse :	{	MM. HEULLY, Professeur	Président.
		ARNOULD, Professeur	Juges.
		FAIVRE, Professeur	
		LARCAN, Professeur Agrégé	

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555001_0010

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. A. BEAU

Assesseur: M. J. ROUSSEL

Doyens Honoraires

MM. LUCIEN, MERKLEN, Jacques PARISOT et P. SIMONIN

Professeurs Honoraires

MM. JACQUES, JEANDELIZE, FRUHHINSHOLZ, SANTENOISE, CHAILLET-BERT,
HAMANT, BINET, ABEL, MUTEL, FRANCK, MELNOTTE, VERMELIN.

PROFESSEURS

Anatomie	M. BEAU.
Anatomie pathologique	M. FLORENTIN.
Chimie biologique	M. WOLFF.
Bactériologie et Parasitologie	M. HELLUY.
Clinique Chirurgicale A	M. CHALNOT.
Clinique Chirurgicale B	M. BODART.
Clinique Dermato-Syphiligraphique	M. BEUREY.
Clinique gynécologique	M. BERTRAND.
Clinique médicale A	N.
Clinique médicale B	M. KISSEL.
Clinique de Neurologie et psychiatrie	M. ARNOULD G.
Clinique de Pédiatrie et puériculture	M. NEIMANN.
Clinique obstétricale	M. HARTEMANN J.
Clinique ophtalmologique	M. THOMAS.
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD.
Clinique Rhumatologique	M. LOUYOT.
Clinique Stomatologique	M. GOSSEREZ.
Clinique de Pneumo-phthisiologie	M. LAMY.
Clinique des voies urinaires	N..
Clinique de Neuro-chirurgie	M. LEPOIRE.
Electro-radiologie clinique	M. ROUSSEL.
Embryologie	M. DOLLANDER.
Histologie	M. LEGAIT.
Hydrologie thérapeutique et climatologique ..	M. MERKLEN.
Hygiène et médecine sociale	M. SENAULT.
Médecine Légale	M. HEULLY.
Médecine du travail et réadaptation	M. PIERQUIN.
Pathologie chirurgicale	M. LOCHARD.
Pathologie médicale	M. HERBEUVAL.
Physiologie	M. ARNOULD P.
Physio-pathologie respiratoire	M. SADOUL.
Physique	M. BURG.
Stomatologie	M. HOUPERT.
Thérapeutique	M. FAIVRE.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

Physiologie M. GRANDPIERRE.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique M. RAUBER.
Obstétrique M. RICHON.
Ophtalmologie M. CORDIER.

AGRÉGÉS PÉRENNISÉS

Médecine M. HARTEMANN P.
Médecine M. DUREUX.
Médecine M. LARCAN.
Obstétrique M. RIBON.

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS

Anatomie M. CAYOTTE.
Bactériologie M. de LAVERGNE.
Carcinologie M. CHARDOT.
Chimie M. PAYSANT.
Histologie M. GRIGNON.
Hygiène M. DEBRY.
Pathologie expérimentale M. LACOSTE.
Pharmacologie M. LAMARCHE.
Physique M. MARTIN.
Physiologie M. BOULANGÉ.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Chirurgie M. BENICHOUX.
Chirurgie M. SOMMELET.
Chirurgie M. MICHON J.
Chirurgie M. PREVOT.
Chirurgie M. GROSIDIER.
Chirurgie M. VICHARD.
Chirurgie N...
Médecine M. SCHMITT.
Médecine légale et médecine du travail M. PERNOT.
Neurologie et psychiatrie M. TRIDON.
Ophtalmologie M. ALGAN.
Oto-rhino-laryngologie M. WAYOFF.
Pédiatrie et puériculture M. PIERSON.
Pédiatrie et puériculture M. MANCIAUX.

CHARGÉS DE COURS

Anatomie	M. PREVOT.
Cardiologie	M. FAIVRE.
Chirurgie et orthopédie infantiles	M. BEAU.
Gériatrie	M. HERBEUVAL.
Hématologie et transfusion sanguine	M. STREIFF.
Maladies infectieuses	M. GERBAUT.
Maladies mentales	M. HACQUARD.
Médecine expérimentale	M. SADOUL.
Ophthalmologie	M. CORDIER.
Pathologie obstétricale	M. HARTEMANN J.
Physiologie obstétricale	M. RICHON.
Psychiatrie infantile	M. TRIDON.
Psychologie	M. LAXENAIRE.
Sémiologie et propédeutique chirurgicales	M. ANDRÉ.

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie	M. ARNULF.
Chirurgie	M. ANDRÉ.

Secrétaire: M. SEUROT.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les improuver.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MICHON

Professeur de Clinique médicale

Directeur du Centre de Transfusion sanguine

Membre correspondant de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

(In memoriam.)

Par sa personnalité exceptionnelle, il a profondément marqué nos études médicales. Ses connaissances extrêmement étendues, ses hautes qualités morales, son perpétuel souci d'élégance ont suscité notre profonde et respectueuse admiration.

Il était notre Maître, celui qui, chaque jour nous dispensait avec bonté un enseignement irremplaçable. Il avait eu l'idée de ce travail, dont il avait facilité la réalisation par ses conseils éclairés.

Sa fin prématurée nous cause une peine infinie. Son souvenir ne s'effacera jamais de notre mémoire, et représentera pour nous un exemple dont nous voudrions rester digne.

A notre Maître et Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. HEULLY

Professeur de Médecine légale

Médecin des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

Durant les stages passés dans son Service comme Externe, puis comme Interne, nous avons bénéficié de son enseignement incomparable. Nous avons pu apprécier sa vaste érudition et sa haute conscience professionnelle, qui resteront toujours pour nous un exemple.

En nous accordant l'honneur de présider notre thèse inaugurale, en nous faisant l'immense faveur de bien vouloir nous compter parmi ses élèves, il nous donne la mesure de son indulgence et de sa grande bonté.

Nous l'assurons de notre gratitude et de notre profond respect.

A nos Juges

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ARNOULD

Professeur de Physiologie

Nous le remercions vivement de l'accueil si bienveillant qu'il a su nous ménager dans son laboratoire.

Par sa grande expérience scientifique, par le caractère précis de son enseignement, il a su nous faire comprendre toute l'importance, en pratique médicale, de la connaissance exacte des différents phénomènes physiologiques.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueux dévouement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. FAIVRE

Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Nous conserverons toujours le souvenir de son incomparable enseignement au lit du malade.

La précision de ses vastes connaissances, son sens clinique hautement développé, sa bienveillance à notre égard nous ont rendu plus facile la découverte de la cardiologie.

Qu'il soit assuré de notre dévouement et de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. LARCAN

Nous avons eu le privilège de l'approcher chaque jour depuis de nombreuses années. Chaque jour, nous avons été séduit par son immense culture aux aspects si variés et par sa curiosité intellectuelle jamais satisfaite.

Que ce travail qu'il a inspiré représente pour lui le témoignage de notre reconnaissance, de notre amitié et de notre profond attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HERBEUVAL

Professeur de Pathologie médicale

Alors que nous étions son Externe, puis son interne, nous avons pu bénéficier de sa grande érudition et de son enseignement clinique incomparable dispensé avec tant de dynamisme.

Il a fait preuve à notre égard de la plus grande bienveillance. Qu'il trouve dans ce travail le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR BODART
MONSIEUR LE PROFESSEUR CHALNOT
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABEL
MONSIEUR LE PROFESSEUR KISSEL
MONSIEUR LE PROFESSEUR HERBEUVAL
MONSIEUR LE DOCTEUR GERBAUT
MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHON (in Memoriam)
MONSIEUR LE PROFESSEUR HEULLY

Internat

MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHON (in Memoriam)
MONSIEUR LE PROFESSEUR FAIVRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR HEULLY
MONSIEUR LE PROFESSEUR HERBEUVAL

A tous nos Maîtres de la Faculté

*Que ce travail soit pour eux le témoignage
de notre reconnaissance.*

AU PROFESSEUR BOULANGE

AU PROFESSEUR AGRÉGÉ GILGENKRANTZ

AU PROFESSEUR AGRÉGÉ HURIET

AU PROFESSEUR AGRÉGÉ STREIFF

AU DOCTEUR DORNIER, Assistant des Hôpitaux

*Qu'ils considèrent ce travail comme un gage
de notre reconnaissance pour tous les conseils
qu'ils nous ont prodigués.
Qu'ils soient assurés de toute notre amitié.*

A mes Amis de la Clinique Cardiologique

LE DOCTEUR CHERRIER, Assistant des Hôpitaux

LE DOCTEUR TENETTE, Chef de Clinique

A mes Amis

LE DOCTEUR ANTHOINE, Assistant des Hôpitaux

LE DOCTEUR RENAUD

LE DOCTEUR VERT

*Avec lesquels nous avons eu tant de plaisir à
collaborer durant nos années d'Internat.*

A tous mes Amis de l'Internat

A mes Amis de toujours

LE DOCTEUR JEAN DUCAS

LE DOCTEUR JEAN MATHIEU

A tous ceux qui ont participé à la réalisation de cette thèse.

A MES PARENTS

*En témoignage de mon amour et de ma
reconnaissance.*

A MON FRÈRE

LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. GAUCHER

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE

A TOUS LES MIENS ET A TOUS MES AMIS

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes Condisciples, je jure d'exercer la Médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la Société.

INTRODUCTION

En s'attachant à l'étude de la néphrose, l'esprit le moins enclin à la critique est rapidement étonné du caractère encore purement dogmatique de nombre des aspects de cette curieuse maladie.

Et pourtant, le passé de la néphrose est déjà lourdement chargé d'histoire. Si l'une de ses premières évocations connues semble bien dater du XIV^e siècle avec Guillaume de SALICET, de Bologne, qui entrevoyait déjà les relations unissant hydropysie et maladie du rein, l'histoire clinique de la maladie commence en effet en 1820, lorsque Richard BRIGHT associe définitivement protéinurie importante, œdèmes généralisés et dégénérescence rénale.

Depuis, peu d'affections ont suscité un aussi grand nombre de controverses, parfois passionnées, et l'on peut redire avec HEYMANN que la confusion traditionnelle de terminologie et de classification de cet ensemble symptomatique remonte aux travaux de MULLER et de FAHR qui, au début de ce siècle, ébauchaient la classique distinction entre néphrite et néphrose.

Que l'on en soit venu, par un louable souci de prudence, à ne plus parler actuellement que de syndrome néphrotique pour évoquer l'ancienne néphrose suffit à donner une idée du chemin parcouru depuis les premières descriptions qui faisaient de cette maladie une entité parfaitement définie,

trouvant son expression dans un tableau clinique et biologique pathognomonique, et son explication dans un mécanisme univoque. La raison de cette attitude critique paraît évidente: l'existence de toute une foule de néphroses la justifie amplement.

Pour essayer de remettre un peu d'ordre dans la compréhension de cette ancienne « maladie » rabaissée par la force des choses à l'état de simple « syndrome », la plupart des auteurs s'accordent actuellement pour séparer les différentes néphroses en deux grands groupes: les syndromes néphrotiques secondaires qui, au cours de l'évolution d'une maladie générale, apparaissent manifestement comme un épiphénomène, et les syndromes néphrotiques primitifs où le dénominateur commun n'est apparemment représenté que par un critère négatif, l'absence d'une étiologie décelable.

Des syndromes néphrotiques aux aspects cliniques, biologiques et surtout histologiques fort différents, parfois même diamétralement opposés se trouvent en effet réunis dans ce deuxième groupe. Malgré leur manque flagrant d'homogénéité, la tendance actuelle vise cependant à affirmer l'autonomie de ces néphroses primitives. Tout se passe en effet comme si, à l'aide de critères nouveaux, l'on essayait de recréer une nouvelle néphrose lipéidique dont les limites seraient bien entendu sans commune mesure avec celles reconnues autrefois à la maladie d'Epstein. Les différents syndromes néphrotiques primitifs pourraient, en effet, être considérés comme autant de formes cliniques d'une même maladie, conséquence d'une agression glomérulaire primitive spécifique de mécanisme encore inconnu, qui pourrait être d'ordre immunologique.

Mais, au sein des différentes néphropathies glomérulaires, la place nosologique exacte de cette néphrose primitive n'apparaît pas clairement. Un problème fondamental reste à résoudre, celui de ses rapports éventuels avec les autres glomérulopathies, les glomérulonéphrites post-infectieuses ou considérées comme telles, notamment.

L'étude de 200 dossiers de syndromes néphrotiques de l'adulte représente la raison de cette thèse inaugurale. Des séries de cette ampleur n'ont encore été que rarement réunies, et c'est l'importance même du matériel dont nous avons pu disposer qui nous a conduit à tenter l'analyse critique de cet ensemble symptomatique particulier, dont certains caractères restent parfois mal précisés.

Cependant, en raison de l'immense matière qu'implique l'étude de la néphrose, nous avons dû limiter ce travail, qui restera avant tout clinique, à l'étude de certains domaines particuliers.

C'est ainsi que notre thèse inaugurale comprendra deux grandes parties :

Au cours de la première, nous nous bornerons à remettre en mémoire les faits essentiels actuellement acquis dans le domaine de la physiopathologie, de la pathogénie et de l'anatomie pathologique.

Une étude systématique des aspects étiologiques, cliniques et évolutifs de la néphrose de l'adulte sera entreprise dans la deuxième partie.

PREMIÈRE PARTIE

**RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE
PATHOGÉNIQUE ET HISTOLOGIQUE**

Rappel pathogénique et physiopathologique

Si dans la pathogénie du syndrome néphrotique la responsabilité de la lésion glomérulaire ne prête plus à discussion, le mécanisme physiopathologique des différentes manifestations cliniques et biologiques reste parfois encore assez mystérieux.

La raison de l'atteinte glomérulaire, d'autre part, échappe encore presque entièrement; on en est réduit, dans ce domaine, à de simples hypothèses fondées sur l'étude des syndromes néphrotiques expérimentaux.

PHYSIOPATHOLOGIE DES DIFFERENTS SYMPTOMES DU SYNDROME NEPHROTIQUE

La protéinurie

Maître symptôme de la néphrose, la protéinurie est bien la conséquence d'une filtration anormale de protéines normales à travers la paroi lésée du capillaire glomérulaire.

LA PROTÉINURIE DU NÉPHROTIQUE EST CONSTITUÉE DE PROTÉINES NORMALES

On en possède la preuve depuis que GITLIN et JANEWAY ont pu démontrer, par des méthodes immunochimiques, que les protéines de l'urine néphrotique sont identiques à celles du sérum d'un sujet normal et d'un malade atteint de néphrose.

COURSAGET, RICHET, NORDMAN et HAMBURGER, en injectant par voie veineuse de l'albumine marquée par l'iode radioactif, confirment facilement ce résultat.

GITLIN et FINDLAY, au cours d'expériences ultérieures, apportent toutefois quelques restrictions à cette identité parfaite des protéines plasmatiques et urinaires. Les alpha-1 globulines urinaires contiendraient plus de glucopolysaccharides que leurs correspondantes sériques. Les alpha-2 et les bêta globulines urinaires seraient beaucoup moins riches en lipides, ce qui permet à ces auteurs d'envisager une dissociation des lipoprotéines au niveau du rein.

Rappelons enfin que la séparation électrophorétique des protéines montre que la proportion des différentes fractions protéiques est différente dans le sérum et dans l'urine. Dans l'urine en effet, les protéines sont constituées essentiellement d'albumine: les fractions globuliniques alpha-1 et bêta ne représentent qu'un assez faible pourcentage, les alpha-2 et les gamma globulines ne sont habituellement retrouvées qu'à l'état de traces, en cas de néphrose pure du moins. Ceci laisse évidemment supposer que les lésions glomérulaires n'autorisent que le passage des protéines de faible poids moléculaire. Lorsque les lésions glomérulaires deviennent importantes, le passage de globulines de poids moléculaire plus élevé est alors possible.

LA PROTÉINURIE EST D'ORIGINE GLOMÉRULAIRE

L'étude de la clearance de l'albumine permet de l'affirmer. En augmentant le taux plasmatique de l'albumine par injection d'albumine concentrée, on accroît proportionnel-

lement l'albuminurie. La clearance $\frac{U \text{ alb } V}{P \text{ alb}}$ ne se modifie pas.

Ce comportement est caractéristique de l'élimination glomérulaire et permet d'exclure l'éventualité d'une sécrétion tubulaire active (REUBI).

L'existence d'un trouble de la réabsorption tubulaire est toutefois très vraisemblable. Son importance n'est que très secondaire, et ce mécanisme ne peut être tenu comme le responsable de la protéinurie massive du néphrotique. Signalons d'ailleurs l'absence de syndrome néphrotique dans les agressions tubulaires sévères.

Dans un autre ordre d'idées, rappelons que la protéinurie entraîne avec elle certains cations métalliques, fer, cuivre, liés à des protéines (sidérophiline, ceruloplasmine).

Elle entraîne également la fuite d'une quantité importante d'iode.

L'hypoprotéinémie

LA FUITE DES PROTÉINES
A TRAVERS LA MEMBRANE BASALE
DU CAPILLAIRE GLOMÉRULAIRE
JOUÉ CERTAINEMENT LE RÔLE ESSENTIEL

Le meilleur argument est représenté, sans aucun doute, par le fait que la protéinurie précède toujours l'hypoprotidémie, et que celle-ci ne s'estompe qu'après réduction ou disparition de la protéinurie.

La seule étude de la clearance rénale de l'albumine permet de comprendre pourquoi il n'est jamais observé d'épuisement total de l'albuminémie. L'albuminurie est en effet fonction de la concentration plasmatique de l'albumine: plus le taux de l'albuminémie est bas, plus les pertes urinaires sont faibles (REUBI).

LA RESPONSABILITÉ DE CERTAINS AUTRES FACTEURS
NE DOIT CEPENDANT PAS ÊTRE IGNORÉE

Déperdition protéique par la muqueuse intestinale

Depuis qu'une fuite non négligeable de protéines a pu être mise en évidence dans les fèces de malades atteints d'une hypoprotéinémie essentielle (GORDON, SCHWARTZ et coll.), certains auteurs, raisonnant par analogie, montrent que cette déperdition protéique intestinale peut également s'observer chez le néphrotique (KLUTHE, BARANDUN et NUSSLE).

Les techniques utilisées, test de GORDON à la polyvinylpyrrolidone - I^{131} , étude immunologique du suc intestinal après inhibition de la trypsine, ont fait l'objet de nombreuses critiques (REUBI notamment). Des travaux très récents de NUSSLE et ROYER réalisés chez l'enfant grâce à une technique quelque peu différente (injection intra-veineuse d'albumine et de gamma-globulines marquées par l'iode 131, prise orale d'amberlite pour éviter la réabsorption intestinale de l'iode après déshalogénéation des protéines excrétées dans l'intestin) semblent bien confirmer

l'existence d'une entéropathie exsudative. Les pertes protéiques, évidentes surtout en cas de néphrose pure à glomérules optiquement normaux, porteraient essentiellement sur l'albumine et les gamma-globulines. Peut-être existe-t-il là une des raisons de la baisse des gamma-globulines, constatée chez le néphrotique aussi bien dans le plasma que dans les urines.

Fuite des protéines vers les espaces interstitiels

L'infiltration œdémateuse, qu'elle intéresse le tissu sous-cutané ou les séreuses, possède une teneur en protéine bien inférieure à celle du plasma. Lorsque l'œdème est très important, toutefois, l'on assiste à un déplacement d'une quantité non négligeable de protéines du secteur plasmatique vers le secteur interstitiel, contribuant à accroître notablement l'hypoprotéinémie. Cette fuite protidique ne serait d'ailleurs pas sélective: albumine et globulines seraient transférées dans une proportion identique à celle du plasma (REUBI).

Rappelons enfin que l'hypoprotéinémie s'accompagnerait de perturbations du métabolisme protidique

Utilisant de l'albumine marquée par I^{131} , GITLIN et ses collaborateurs montrent que chez l'enfant néphrotique, il existe pratiquement toujours un catabolisme très exagéré de l'albumine. Chez l'adulte, par contre, cet hypercatabolisme serait inconstant.

La raison de cet hypercatabolisme serait peut-être à rechercher au niveau des cellules tubulaires rénales (dégradation des protéines réabsorbées) et peut-être même au niveau du foie.

Signalons enfin qu'à cet hypercatabolisme correspond peut-être une augmentation de la synthèse protéique (KELLEY). Il s'agit là toutefois d'un phénomène discuté, puisque CHAPTAL et ses collaborateurs auraient au contraire démontré l'existence d'une diminution de synthèse.

L'hyperlipémie

Associée à une hypercholestérolémie qui en représente l'élément caractéristique, elle est avant tout la conséquence d'une augmentation du taux des bêta-lipoprotéines de basse densité et de très basse densité, les alpha-lipoprotéines restant normales.

Réalisant des bilans lipidiques précis chez 45 malades (séparation des lipoprotéines par électrophorèse et par ultracentrifugation, dosages du cholestérol, des lipides totaux et des phospholipides), BAXTER et collaborateurs ont pu démontrer récemment l'existence de plusieurs types d'hyperlipémie suivant l'intensité du syndrome néphrotique :

En cas de syndrome néphrotique modéré, l'hyperlipémie semble liée à l'augmentation des lipoprotéines de basse densité (D inférieure à 1 063, supérieure à 1 019). Elle s'accompagne alors d'une élévation importante du taux du cholestérol et des phospholipides. Les lipoprotéines de très basse densité restent à un taux normal; il n'existe pas de lactescence du sérum.

Lorsque le syndrome néphrotique s'accroît, on assiste à une élévation du taux des lipoprotéines de très basse densité (D inférieure à 1 019) associée à une augmentation des triglycérides, et le sérum devient lactescent. Les lipoprotéines de basse densité restent bien entendu élevées; leur taux continue même à augmenter.

Si la répartition des différentes fractions lipidiques semble assez bien connue, les raisons de l'hyperlipémie du néphrotique demeurent encore assez mystérieuses. Les anciennes hypothèses faisant intervenir une perturbation primitive du métabolisme des graisses ou un éventuel hypofonctionnement thyroïdien sont désormais abandonnées. Un grand nombre de mécanismes restent encore envisagés, mais aucun n'apporte complète satisfaction.

AUGMENTATION DE LA SYNTHÈSE DES LIPIDES

Une augmentation de la synthèse, ou plus exactement une élévation du taux de conversion des acides gras non

estérifiés en triglycérides a pu être mise en évidence au niveau du foie chez le rat néphrotique (SAFFRAN et KALANT, MARSH). Cette exagération des phénomènes de synthèse, qui n'intéresse d'ailleurs pas le cholestérol, n'a pu être démontrée chez l'homme.

TROUBLE DU MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES INDUIT PAR L'HYPOPROTÉINÉMIE

Le parallélisme apparent existant entre hyperlipémie et hypoalbuminémie a fait évoquer la responsabilité de cette dernière dans la perturbation du métabolisme lipidique.

Pour GITLIN, l'hyperlipémie serait due essentiellement à un défaut de conversion des lipoprotéines de basse densité en lipoprotéines de haute densité. L'hypoalbuminémie en serait responsable. Il est en effet possible de faire baisser la lipémie par des injections répétées d'albumine. Un résultat comparable peut toutefois être obtenu avec des perfusions de dextrane, ce qui suggère le caractère non spécifique de l'effet de l'albumine.

SAFFRAN et KALANT, par ailleurs, suggèrent que la réduction de la sérum-albumine, qui joue le rôle d'accepteur d'acides gras non saturés libérés par l'action de la lipoprotéine-lipase, limite l'incorporation de ces acides gras et contribue ainsi à l'hyperlipémie de la néphrose expérimentale.

L'éventuelle responsabilité de l'hypoalbuminémie dans le déterminisme de l'hyperlipémie reste en fait non démontré. Le fait, par ailleurs, que les malades atteints d'hypoalbuminémie essentielle ne présentent pas de perturbations lipidiques importantes la rend de plus douteuse (GORDON).

ATTEINTE DU MÉCANISME DE CLARIFICATION DU SÉRUM

La baisse de l'activité clarifiante post-héparinique du sérum néphrotique a pu être notée par de nombreux auteurs (ROSENMAN et coll., KLEIN et LEVER, WOLF, BRI-

GNON et LARCAN). Elle ne peut être cependant constatée dans tous les cas de néphrose. Elle ne représente d'ailleurs qu'un aspect particulier du phénomène d'épuration lipidique du sérum, dont le mécanisme s'avère d'une complexité extrême, et qui fait intervenir, outre la baisse de la lipoprotéine lipase et de la sérum-albumine, un certain nombre de facteurs mal connus : facteurs inhibiteurs, « lipid-mobilizing factor » de SEIFTER, catécholamines, etc...

LE DÉFAUT DE CATABOLISME D'ORIGINE RÉNALE

Sa responsabilité a pu être suspectée à la suite des travaux expérimentaux démontrant que la néphrectomie, la ligature des uretères, la création de certaines atteintes rénales toxiques étaient susceptibles de provoquer l'élévation du taux des lipides sanguins (HEYMANN et CLARKE, GIMMENEZ-DIAZ).

La raison de l'hyperlipémie serait alors à rechercher dans des altérations diverses de la cellule tubulaire : diminution de l'activité lipasique (GALÉONE), baisse de l'activité de la tributyrase et de la phosphomonoestérase (SVANDBORG), perturbations importantes du métabolisme intermédiaire, conséquence de la diminution des oxydations du succinate et de l'acétate (SADJU), conduisant à un excès de synthèse du cholestérol. Signalons qu'une cholestérolémie plus élevée dans la veine que dans l'artère rénale avait pu être mise en évidence par GALAN. Elle ne fut pas retrouvée par d'autres expérimentateurs (HEYMANN et collaborateurs, SVANDBORG).

L'EXCÈS DE MOBILISATION DES GRAISSES DE RÉSERVE

Il est suggéré par le fait que l'hyperlipémie demeure uniquement vasculaire et non tissulaire (SELLERS).

Pour MARSH et DRADKINS, ce phénomène serait secondaire à la carence protéique, et permettrait de couvrir les besoins énergétiques nécessités par la synthèse accrue des protéines.

L'œdème

Son apparition est conditionnée par une succession de phénomènes complexes où les rôles essentiels sont joués par l'hypoprotéinémie et par les perturbations de la réabsorption rénale de l'eau et du sel.

L'HYPOPROTÉINÉMIE

Elle conduit à une diminution de la pression oncotique plasmatique, et autorise ainsi la fuite liquidienne vers les espaces interstitiels (GOVAERTS). Le transfert d'eau vers le secteur interstitiel a pour conséquence immédiate une diminution du volume plasmatique.

L'hypoprotéinémie ne suffit cependant pas à expliquer l'œdème: il est courant, en effet, de constater chez le néphrotique une protéinémie encore très abaissée, alors que toute infiltration œdémateuse s'est effacée.

LES PERTURBATIONS DE LA RÉABSORPTION HYDROCHLOROSODÉE

La prépondérance tubulaire : « glomerular-tubular imbalance ». Elle pourrait à elle seule expliquer la rétention hydrosodée, en raison du déséquilibre fonctionnel engendré par une réabsorption tubulaire normale associée à une filtration glomérulaire diminuée. La baisse de la filtration glomérulaire semble liée à deux facteurs principaux :

La lésion de la paroi du capillaire glomérulaire. Elle ne s'accompagne cependant pas, dans tous les cas de néphrose, d'une diminution importante du filtrat.

La diminution du flux sanguin glomérulaire, conséquence de l'hypovolémie induite par la fuite des liquides vers les espaces interstitiels.

Mais cette prépondérance tubulaire ne s'explique pas uniquement par la baisse de la filtration glomérulaire. Elle

est également la conséquence d'un dysfonctionnement de la régulation de la réabsorption de l'eau et surtout du sodium.

LA RÉGULATION HORMONALE

La réabsorption tubulaire d'eau et de sel, réglée ou non suivant le mécanisme imaginé par WIRTZ de concentration de l'urine par contre-courant, est sous la dépendance de deux sécrétions hormonales :

l'hormone antidiurétique hypophysaire, dont la sécrétion est mise en jeu par l'augmentation de l'osmolarité plasmatique ;

l'aldostérone qui intervient dès que se manifeste une diminution du volume plasmatique ou une baisse de l'osmolarité. Cette hormone commande en fait la réabsorption sodée en même temps qu'elle induit une fuite potassique exagérée.

Depuis la mise en évidence relativement récente (LUETSCHER, 1954) d'un hyperaldostéronisme secondaire chez le néphrotique, les modalités de la sécrétion de l'aldostérone ont fait l'objet d'un grand nombre de travaux. Sans insister sur les différentes interactions hormonales intervenant dans sa régulation (rôles des noyaux gris centraux, de l'hypothalamus, et surtout de l'épiphyse qui participe à la régulation de l'aldostérone par deux mécanismes différents : libération d'une hormone excito-sécrétrice, l'adrenaloglomérulotrophine, et d'une hormone antagoniste inhibitrice, l'anticorticotrophine - FARREL), il nous paraît important de rappeler les travaux de BIRON et GENEST démontrant l'existence de rapports étroits liant la sécrétion d'aldostérone à celle du couple rénine-angiotensine. C'est ainsi que les tensio-récepteurs de l'appareil juxta-glomérulaire, sensibles à la diminution du volume plasmatique, libéreraient une rénine précurseur de l'angiotensine qui, si elle est sécrétée en quantité suffisante, passerait dans la circulation générale et atteindrait la surrénale où elle stimulerait directement la libération d'aldostérone.

Précisons par ailleurs que c'est en cas de néphrose qu'ont pu être observés les taux les plus élevés d'aldostéronurie (LUETSCHER et coll.), et d'aldostéronémie (ULICK et coll.). Il est intéressant de noter que l'excès d'aldostérone peut être tel qu'il entraîne la réabsorption de presque la totalité du sodium filtré par le glomérule.

L'enchaînement des mécanismes pathogéniques de l'œdème

Le tableau 1 en donne une représentation classique, mais très simplifiée.

TABEAU 1

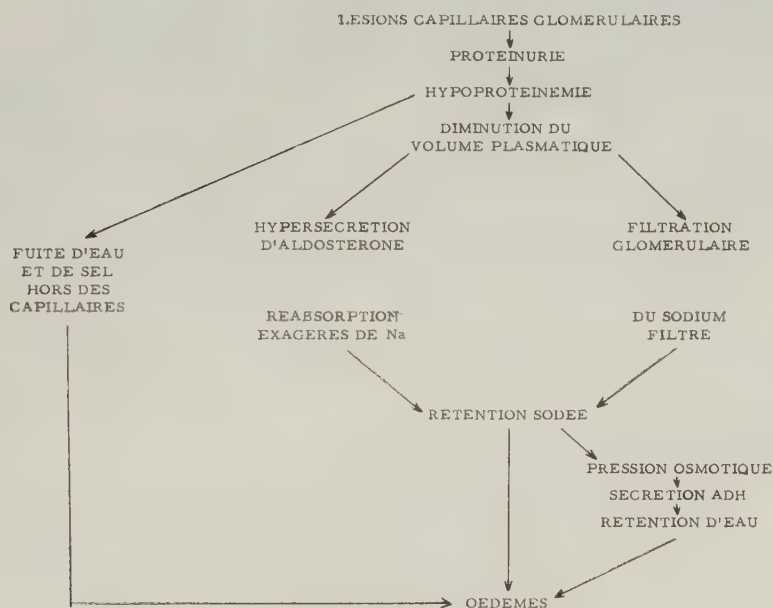
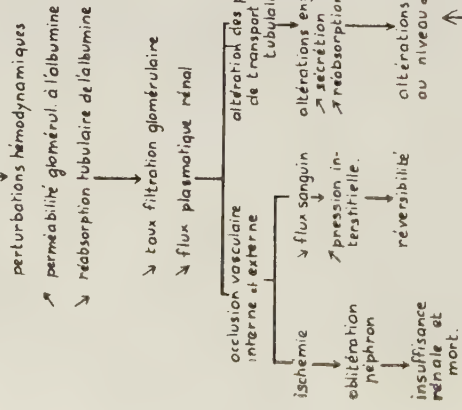


Schéma simplifié de la pathogénie de l'œdème du syndrome néphrotique.

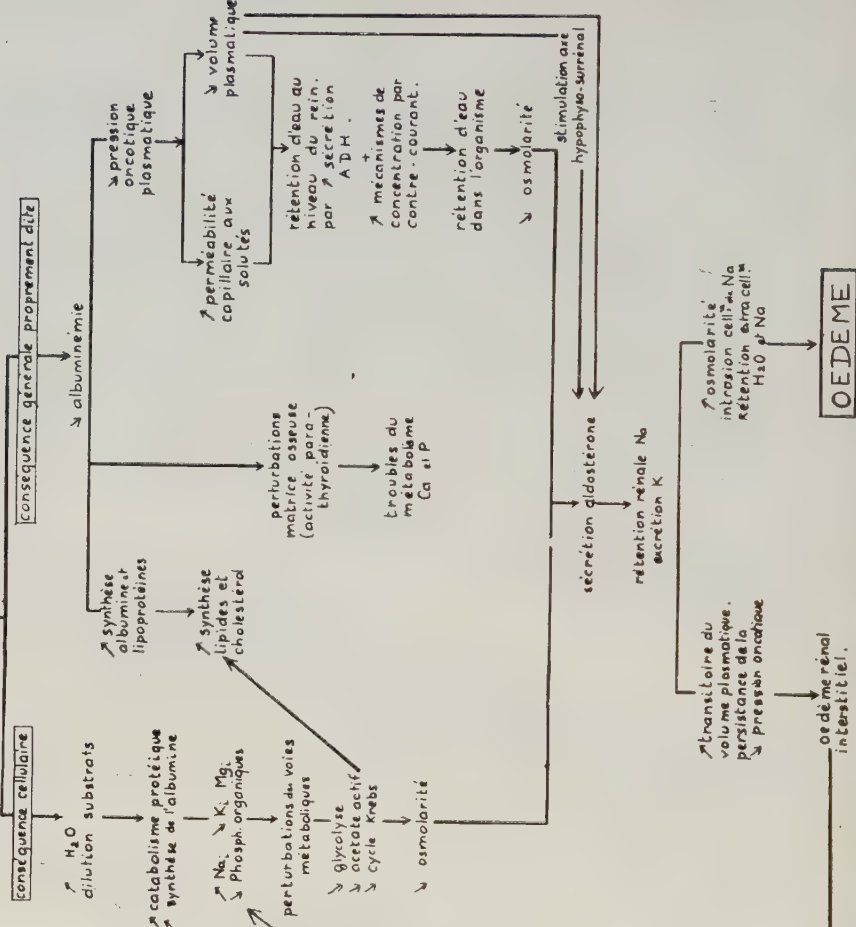
Sur le tableau 2 est schématisée la conception de la pathogénie de l'œdème néphrotique selon METCOFF et JANEWAY. Fondé sur une étude clinique et expérimentale considérable du syndrome néphrotique pur de l'enfant, ce schéma

ALTERATION GLOMÉRAIRE

CONSEQUENCES RÉNALES



CONSEQUENCES GÉNÉRALES



exprime en fait une conception générale des conséquences de l'atteinte glomérulaire, plus qu'une simple hypothèse pathogénique de l'œdème. Les auteurs distinguent en effet :

les conséquences purement rénales de la lésion glomérulaire : elle induit des troubles importants de l'hémodynamique rénale (diminution de la vitesse de filtration glomérulaire, diminution du flux plasmatique rénal), qui seront responsables d'une ischémie rénale, réversible ou non, ainsi que des altérations métaboliques diverses de la cellule tubulaire où prédominent les modifications de la répartition ionique.

les conséquences générales de la lésion glomérulaire : la perméabilité glomérulaire anormale provoque une hypoprotéinémie qui va conduire, suivant les mécanismes classiques antérieurement envisagés, à l'apparition de l'œdème.

L'altération glomérulaire va enfin conduire à des désordres cellulaires généraux caractérisés par une augmentation de l'eau intracellulaire avec dilution des substrats. Les perturbations électrolytiques (élévation du sodium intracellulaire, fuite potassique, baisse des phosphates organiques) peuvent avoir pour conséquence des modifications importantes du métabolisme intracellulaire (baisse de la glycolyse, diminution de la formation de l'acétate actif et, par suite, diminution de l'activité du cycle de Krebs) qui pourraient, dans une certaine mesure, expliquer les troubles du métabolisme lipidique. Ces différentes perturbations intracellulaires conduisent à une hypoosmolarité, facteur supplémentaire de rétention sodée.

Ce schéma séduisant ne reste toutefois qu'une hypothèse, car un certain nombre de chaînons pathogéniques n'ont pu être vérifiés de manière formelle.

LES SYNDROMES NEPHROTIQUES EXPERIMENTAUX

Si l'on excepte le cas très particulier représenté par la ligature expérimentale de la veine rénale associée à la mise en œuvre d'un régime hypersalé et à l'injection de DOCA

(LAGRUE, MILLIEZ, HALPERN et BRANDELEC), deux grands groupes de méthodes permettent, en laboratoire, de reproduire un syndrome néphrotique.

Les méthodes chimiques

LE SYNDROME NÉPHROTIQUE AUX AMINONUCLÉOSIDES

Depuis les travaux de FRENK, ANTONOWICZ, CRAIG et METCOFF, l'on sait reproduire un syndrome néphrotique chez le rat en utilisant un aminonucléoside, dérivé de la puromycine.

Donné en injections sous-cutanées répétées, ce corps chimique détermine, au bout d'une dizaine de jours, l'apparition d'une protéinurie abondante avec œdèmes. Les lésions glomérulaires intéressent d'abord les podocytes, puis apparaît une prolifération endothéliale avec dépôts endomembraneux. Le dernier stade est représenté par le développement d'une fibrohyalinose diffuse (RECAUT).

Induites par injection intra-veineuse unique, les lésions glomérulaires de la néphrose à l'aminonucléoside affectent un type particulier et se limitent à l'épithélium: fusion isolée des foot-process. Elles ne revêtent jamais le type prolifératif (HEYMANN).

Le mécanisme de cette néphrose expérimentale ne demeure pas entièrement inconnu. Les relations étroites qui relient l'aminonucléoside à l'adénosine suggèrent que ce toxique agit comme un antimétabolite dans le métabolisme de certains acides nucléiques rénaux (HEYMANN, HARTMAN et coll.). ALEXANDER et HUNT démontrent d'ailleurs que l'adénine produit un effet inhibiteur sur le développement des lésions glomérulaires de ce syndrome néphrotique.

Les néphroses consécutives à l'injection d'aminonucléosides paraissent assez proches de celles que l'on rencontre chez l'homme. Grâce au premier mode expérimental (injections sous-cutanées itératives), on induit une glomérulonéphrite avec syndrome néphrotique comparable à la néphrite néphrose si souvent rencontrée chez l'adulte.

Le deuxième mode expérimental réalise un tableau très voisin de celui du syndrome néphrotique pur de l'enfant.

LE SYNDROME NÉPHROTIQUE A LA TRIMÉTHADIONE

Sur une série de 22 rats qui reçurent chaque jour, par tubage gastrique, des doses importantes de triméthadione, HEYMANN obtient au bout de 6 mois un syndrome néphrotique typique chez onze d'entre eux. Chez les onze rats restants, la triméthadione ne provoquait que des lésions glomérulaires du type glomérulite membraneuse, sans que se manifeste le moindre désordre biologique évocateur de néphrose.

Les doses nécessaires pour induire l'apparition de ce type de syndrome néphrotique sont énormes et sans commune mesure avec celles utilisées en thérapeutique, ce qui explique vraisemblablement la grande rareté des cas de néphrose humaine à la triméthadione.

Précisons par ailleurs que le mécanisme d'apparition de ce syndrome néphrotique reste inconnu.

RAPPELONS ENFIN QUE LA NÉPHROSE PEUT ENCORE ÊTRE REPRODUITE CHEZ L'ANIMAL EN UTILISANT D'AUTRES CORPS CHIMIQUES

oxyde de fer saccharaté, sels de bismuth, sels d'or, etc...

Les syndromes néphrotiques de mécanisme allergique et immunologique

LES SYNDROMES NÉPHROTIQUES PAR INJECTION DE PROTÉINES ÉTRANGÈRES

Dans certaines conditions expérimentales, il est possible de reproduire chez le lapin des syndromes néphrotiques typiques par injection de protéines étrangères (Mac CLUSKEY et BENACERRAFF, DIXON, FELDMAN et VASQUEZ).

La responsabilité d'un conflit allergique ne semble faire aucun doute: délai d'apparition de la néphropathie, existence d'anticorps circulants, diminution du taux de complément sérique. Pour Mac CLUSKEY, les lésions glomérulaires (atteinte des podocytes, dépôts paramembraneux, prolifération endothéliale) sont déterminées par le complexe antigène-anticorps lui-même, qui vient se fixer sur la paroi du capillaire glomérulaire. Utilisant des techniques d'immunofluorescence, MELLORS; ORTEGA et HOLMAN apportent d'ailleurs la preuve de la localisation de ce complexe le long du versant interne de la membrane basale.

Ce type de néphrose expérimentale paraît évidemment extrêmement proche des très rares cas de néphrose humaine où la notion d'une réaction allergique ne semble pas contestable: syndromes néphrotiques, conséquence d'une allergie au pollen, aux poussières, à la dermatite du chène. Il serait bien entendu séduisant de généraliser et d'envisager l'existence d'un tel mécanisme dans l'apparition du syndrome néphrotique idiopathique humain. Le nombre d'allergènes possibles semble presque infini. Malheureusement, en dehors des cas précédemment cités, il demeure impossible de mettre en évidence de manière formelle les stigmates d'un état allergique qui reste hypothétique.

LES SYNDROMES NÉPHROTiques PAR SÉRUM NÉPHROTOXIQUE

Depuis les travaux princeps de MASUGI, l'on sait reproduire, chez certains animaux de laboratoire, une glomérulonéphrite aiguë par injections d'anticorps hétérologues (sérum antirein de rat préparé par l'injection à un lapin de broyat de rein de rat).

Utilisant cette technique, HEYMANN réussit le premier à créer chez le rat non plus une glomérulonéphrite aiguë, mais un syndrome néphrotique assez particulier: la néphrose lipémique. Il parvint d'ailleurs à démontrer que c'est la richesse du sérum néphrotoxique en anticorps qui détermine l'intensité de l'atteinte rénale. Il est en effet pos-

sible, selon les conditions expérimentales, de faire varier le degré et la nature des lésions glomérulaires; c'est ainsi que des sérums néphrotoxiques, suivant le rythme de leur injection et leur teneur en anticorps, sont susceptibles de provoquer des lésions épithéliales réversibles, des néphropathies chroniques ou des atteintes rénales aiguës rapidement mortelles.

Les anticorps injectés viendraient se fixer sur la membrane basale, formation glomérulaire qui possède le pouvoir antigénique le plus élevé (KRAKOWER), et c'est aussi la création d'un conflit antigène-anticorps qui déterminerait l'apparition de la néphropathie.

Le mécanisme de cette néphrose expérimentale induite par l'injection d'anticorps hétérologues et qui, pour cette raison même, ne peut se concevoir chez l'homme, ne semble toutefois pas univoque: il y aurait dans un premier temps action directe du sérum néphrotoxique; dans un deuxième temps apparaîtraient des phénomènes immunologiques vraisemblablement auto-entretenus.

LES SYNDROMES NÉPHROTIQUES PAR AUTO-IMMUNISATION

Contrairement aux néphroses provoquées par l'injection d'anticorps hétérologues, la réalisation récente de syndromes néphrotiques de ce type présente un intérêt théorique immense. En 1959, en effet, HEYMANN a pu reproduire un syndrome néphrotique typique chez des rats en injectant, par voie intra-péritonéale, des broyats de leur propre rein mélangé à un adjuvant de Freund contenant des BK tués, ceci dans le but d'augmenter l'activité antigénique. Chez ces mêmes rats, la mise en évidence ultérieure d'auto-anticorps est extrêmement délicate: elle est toutefois possible en utilisant des techniques d'hémoagglutination ou de double diffusion sur plaque d'agar-agar.

Précisons que chez l'homme, toutes les tentatives de recherches de ces éventuels auto-anticorps antirein sont

jusqu'à présent demeurées vaines, et que la réalité d'un tel processus d'auto-immunisation responsable de la néphrose reste pour le moins très hypothétique.

Conclusions

L'installation d'un syndrome néphrotique apparaît, sans aucun doute, comme la conséquence d'une lésion particulière de la paroi du capillaire glomérulaire. C'est cette lésion, localisée vraisemblablement en tout premier lieu à la membrane basale, qui autorise et explique la protéinurie. Les autres désordres cliniques et biologiques semblent bien liés d'une manière directe ou indirecte, soit à la fuite urinaire des protéines plasmatiques, soit à la lésion rénale elle-même.

Le mécanisme déterminant l'atteinte glomérulaire reste par contre très obscur. Les différentes techniques de reproduction expérimentale du syndrome néphrotique sont certes d'un intérêt indiscutable, mais elles ne font que suggérer la possibilité de mécanismes pathogéniques qu'il serait bien hasardeux de vouloir appliquer à l'homme. Chez l'homme en effet, mis à part les cas où l'atteinte rénale apparaît comme manifestement secondaire à une maladie ou à une agression primitivement extrarénale (diabète, amylose, lupus érythémateux disséminé, intoxications, états allergiques caractérisés, thrombose des veines rénales), aucune explication valable ne peut être actuellement retenue pour rendre compte de l'apparition d'un syndrome néphrotique qualifié de primitif.

La responsabilité de l'infection streptococcique, admise par tous dans le déterminisme de la glomérulonéphrite aiguë, reste impossible à incriminer avec suffisamment de vraisemblance, et des travaux américains récents (ARNEIL) ne permettent pas de conclusions précises.

Considérer le syndrome néphrotique comme la conséquence d'un processus d'auto-immunisation, telle est la tendance actuelle de la plupart des néphrologues. Tous cependant insistent sur le caractère extrêmement fragile des arguments qui autorisent cette hypothèse séduisante.

Rappelons enfin, pour conclure ce chapitre pathogénique, la conception unitaire du syndrome néphrotique primitif défendue par HEYMANN: un même agent étiologique, inconnu, serait responsable de toutes les formes de néphrose, et il n'existerait aucune barrière nosologique franche séparant la néphrose pure, ancienne néphrose lipoïdique, de la néphrose mixte ou néphrite-néphrose. Les différents degrés d'atteinte glomérulaire observés lors de la réalisation d'un syndrome néphrotique expérimental suivant une technique donnée, en représentent l'argument essentiel.

Rappel histologique

EVOLUTION DES IDEES

Les différentes étapes de la compréhension des lésions histologiques de la néphrose sont trop connues pour que nous nous y attardions longuement. Un bref rappel, volontairement incomplet, en est cependant nécessaire pour s'imprégner de la complexité des faits.

Imaginée par MUNCK, VOLHARD, FAHR, l'hypothèse d'une tubulopathie dégénérative spécifique est maintenant bien oubliée. Elle a eu le mérite cependant d'attirer l'attention sur un aspect lésionnel dont l'importance n'est pas négligeable, puisqu'il suscite encore actuellement un assez grand nombre de travaux (MOVAT, SPIRO, HALL). Mais la véritable histoire anatomo-pathologique de la néphrose débute avec BELL en 1929, puis avec ALLEN, EHRLICH, ADDIS, Mac MANUS lorsque fut démontré le rôle très largement prépondérant joué par l'atteinte glomérulaire. Il est d'ailleurs intéressant de noter que FAHR, plus de dix ans auparavant, avait déjà reconnu l'existence de lésions au niveau du glomérule; il ne leur avait malheureusement accordé qu'un intérêt minime, tant lui semblait indiscutable la responsabilité de l'atteinte des cellules tubulaires dans le déterminisme de la protéinurie.

Les lésions glomérulaires de la néphrose paraissaient revêtir une personnalité bien particulière, et s'isoler facilement des différents types histologiques connus jusqu'alors. BELL, puis ALLEN décrivaient en effet un aspect lésionnel nouveau caractérisé par l'épaississement de la mem-

brane basale du capillaire floculaire. La glomérulonéphrite membraneuse de BELL définissait le substratum anatomique de la néphrose.

Très rapidement cependant, les nombreuses confrontations anatomo-cliniques soulignaient l'insuffisance de cette conception histologique: un seul type de lésion ne pouvait manifestement suffire à expliquer la grande variété clinique et évolutive de la maladie. ELLEN lui-même devait bientôt écrire: « La glomérulonéphrite membraneuse ne désigne qu'un des aspects, le plus commun, des atteintes glomérulaires responsables de l'apparition du syndrome néphrotique. » Il décrivait en même temps un deuxième aspect lésionnel assez fréquemment rencontré, la glomérulonéphrite lobulaire, et ébauchait la première tentative de démembrement de l'ancienne néphrose lipoidique. A la glomérulonéphrite membraneuse correspondait une maladie dont la réversibilité était possible, voire même fréquente. L'évolution vers l'insuffisance rénale était, par contre, le propre de la glomérulonéphrite lobulaire.

Mais bon nombre d'autres types de lésions glomérulaires pouvaient s'extérioriser également par une néphrose. Il apparut clairement que certains aspects histologiques, tels ceux de la glomérulonéphrite proliférative ou de la glomérulonéphrite sclérosante, étaient susceptibles de donner lieu à un syndrome néphrotique plus ou moins pur. Au tableau clinique de néphrose impure (ou néphrite-néphrose, ou néphroses mixtes) correspondait une atteinte glomérulaire qu'il était bien difficile de différencier de celle des glomérulonéphrites streptococciques classiques.

Le problème de la classification générale des glomérulonéphrites, problème loin d'être résolu actuellement, était posé. L'incertitude étiopathogénique du syndrome néphrotique ne faisait qu'augmenter la confusion.

De cet état de fait devait naître la célèbre classification d'ELLIS, qui conduisait à la distinction de deux types principaux de glomérulonéphrite:

Fièvre, céphalées, début brutal caractérisaient les premières manifestations cliniques du type I. L'étiologie strep-

tococcique y était évidente dans la plupart des cas, et la guérison sans séquelles y apparaissait comme un mode évolutif fréquemment rencontré. Des lésions de glomérulonéphrite proliférative d'intensité variable, enfin, en représentaient le substratum anatomique.

Le type II était défini, sur le plan clinique, par un début extrêmement insidieux, par l'absence de toute symptomatologie générale, et par l'impossibilité de mettre en évidence une étiologie infectieuse. L'évolution en était particulièrement lente et des signes d'insuffisance rénale n'y faisaient leur apparition que lors de la période terminale. C'est à ce type II qu'était rattachée la glomérulonéphrite membraneuse dont la forme pure, parfois réversible, était rencontrée dans les stades initiaux.

Le syndrome néphrotique, selon ELLIS, pouvait survenir au cours de ces deux types de glomérulonéphrite; il était incomparablement plus fréquent au cours de la glomérulonéphrite de type II.

Dans cette conception pratique, mais très simplifiée, l'ancienne néphrose lipoidique ne s'intégrait que d'une manière assez floue; s'apparentant au groupe des glomérulonéphrites de type II, elle n'en constituait qu'un cas très particulier, celui de la glomérulonéphrite membraneuse pure à minima, dont le caractère réversible pouvait être envisagé.

En dépit de l'intérêt suscité par ces problèmes, il fallut attendre encore de nombreuses années et l'apparition de techniques révolutionnaires pour que deviennent effectifs, dans la compréhension de la néphrose, un certain nombre de progrès.

La pratique courante des biopsies rénales, qu'il s'agisse de la simple biopsie chirurgicale (LELONG), de la biopsie chirurgicale à l'aiguille (HAMBURGER et coll.), et surtout de la ponction biopsie percutanée (IVERSEN et BRUN, KARK et MUEHRCKE), apporta un certain nombre de faits nouveaux et s'en vint confirmer quelques notions déjà connues.

Elle apportait d'abord la démonstration éclatante de la multiplicité des aspects histologiques pouvant accompagner un syndrome néphrotique, et permettait d'affirmer la personnalité de certains syndromes néphrotiques secondaires. Elle permettait ensuite d'individualiser l'existence de certaines néphroses évoluant sans lésions glomérulaires appréciables en microscopie ordinaire et susceptibles de régression totale, ce qui offrait bien entendu un argument de poids aux partisans de l'authenticité d'une néphrose lipoïdique différente des autres syndromes néphrotiques. Elle rendait possible enfin, et c'est peut-être là son intérêt essentiel, la surveillance de l'évolution des lésions histologiques grâce aux biopsies répétées.

La dernière étape historique devait bien entendu être représentée par l'utilisation du microscope électronique (FARQUAHR, FOLLI, VERNIER, SPIRO, MOVAT, JONES, MÉRIEL, HAMBURGER). Cette technique d'examen allait permettre de rapides progrès et faciliter la compréhension pathogénique de la néphrose. A son actif s'inscrivent déjà le démembrement histologique de la glomérulonéphrite membraneuse, et la découverte de l'altération constante des foot-process des cellules épithéliales de la paroi du capillaire glomérulaire dans tous les types de syndromes néphrotiques, quelle qu'en soit la circonstance étiologique déterminante.

Précisons enfin que, dans le domaine histologique pur, le problème des rapports nosologiques unissant éventuellement glomérulonéphrite post-infectieuse et néphrose reste encore posé.

ETAT ACTUEL DU PROBLEME HISTOLOGIQUE

Comme il est habituel de le faire, nous envisagerons séparément l'étude histologique des syndromes néphrotiques primitifs et celle des syndromes néphrotiques secondaires. Rappelons toutefois que cette distinction, désormais classique, reste assez artificielle. Sur le plan strictement histologique en effet, l'autonomie du syndrome néphrotique primitif laisse le champ libre à bien des discussions et la

spécificité des lésions glomérulaires des syndromes néphrotiques secondaires, d'autre part, apparaît dans bien des circonstances étiologiques comme fort douteuse.

Rappel de la structure du glomérule normal (fig. 1)

L'architecture du glomérule normal a pu être précisée ces dernières années grâce à l'emploi du microscope élec-

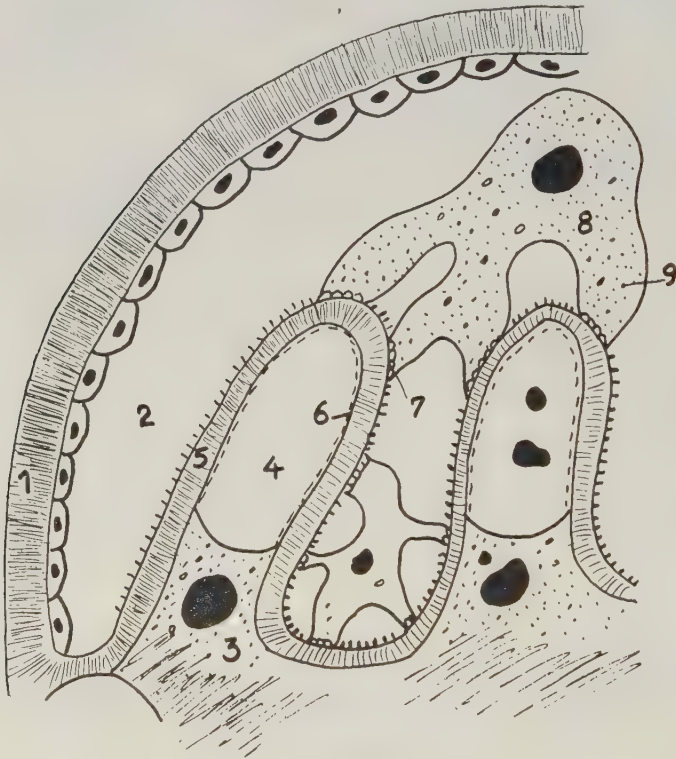


FIG. 1.

Glomérule vu au microscope électronique
(d'après MÉRIEL)

(Les monographies médicales et scientifiques, 1961, **13**, p. 23).

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Capsule de Bowmann: | 4. Lumière capillaire. |
| membrane basale | 5. Membrane basale glomérulaire. |
| cellules épithéliales. | 6. Lamina fenestrata. |
| 2. Chambre de filtration ou espace | 7. Foot process ou pédicelles. |
| urinaire. | 8. Cellule épithéliale ou podocyte. |
| 3. Cellule endothéliale. | 9. Trabécule. |

tronique. Bien que certaines divergences persistent encore, la description généralement admise est la suivante :

LE CAPILLAIRE GLOMÉRULAIRE

On reconnaît à sa paroi trois couches essentielles :

La tunique interne : elle est formée par les cellules endothéliales trois à quatre fois plus nombreuses que les cellules épithéliales. Leurs noyaux font hernie dans la lumière capillaire. Le cytoplasme, loin du noyau, est réduit à une mince bordure cytoplasmique, épaisse de 300 à 400 Å. Cette fine membrane, interrompue en de nombreux endroits par de petits pertuis, est généralement désignée sous le nom de « lamina fenestrata ».

La tunique moyenne ou membrane basale, représente la seule paroi continue du capillaire glomérulaire. Epaisse de 1 500 à 3 000 Å, elle est considérée habituellement comme étant de structure homogène et formée d'un gel macromoléculaire riche en polysaccharides. Certains lui décrivent cependant trois couches différentes (YAMADA):

une couche médiane dense osmophile: la lamina densa,
une couche interne (lamina rara interna),
une couche externe (lamina rara externa),
ces deux dernières étant moins osmophiles.

La tunique externe : formée de cellules épithéliales ou podocytes, elle se trouve située entre l'espace urinaire de Bowman et la membrane basale. Les cellules à noyaux sphériques et denses envoient dans toutes les directions des prolongements cytoplasmiques, les trabécules cytoplasmiques. Ces trabécules se terminent par des pédicelles (foot-process) qui viennent s'appuyer sur la face externe de la membrane basale qu'ils recouvrent. Les foot-process sont régulièrement espacés et séparés les uns des autres par de petits intervalles, les « slit-pores », larges de 80 à 100 Å

qui semblent communiquer directement avec l'espace urinaire.

Le tissu intercapillaire ou mesangium : décrit pour la première fois en 1929 par ZIMMERMANN, ce tissu intercapillaire a fait l'objet de nombreuses discussions. Aujourd'hui cependant, la plupart des histologistes reconnaissent son existence.

Le mesangium paraît constituer une sorte d'axe fibro-conjonctif prenant naissance au niveau du pôle vasculaire du glomérule. Il est formé de cellules à chondriome particulièrement riche, dont les contours irréguliers sont étroitement intriqués les uns dans les autres, réalisant un amas cellulaire entouré de substance fondamentale.

Les cellules intercapillaires sont généralement considérées comme le prolongement intraglomérulaire des cellules musculaires lisses de la media artériolaire, et joueraient essentiellement un rôle de soutien.

LA CAPSULE DE BOWMAN

Épaisse de 6 000 Å environ, elle est formée d'une membrane basale et d'une couche de cellules épithéliales. La membrane basale possède une structure lamellaire et fibrillaire.

Les cellules épithéliales sont plates et leur cytoplasme est extrêmement ténu, excepté autour du noyau.

Les syndromes néphrotiques primitifs

Bien que cette attitude soit entachée d'illogisme, l'on est bien obligé d'admettre, pour des raisons pratiques (l'examen systématique en microscopie électronique est loin d'être possible dans tous les laboratoires d'anatomie pathologique), la nécessité actuelle de deux classifications histologiques de valeur bien différente: l'une sera le résultat de l'observation des coupes en microscopie ordinaire; l'autre utilisera les renseignements infiniment plus précis fournis par le microscope électronique.

LES LÉSIONS GLOMÉRULAIRES

Les différents types de lésions vues au microscope ordinaire

Nous avons déjà longuement insisté sur leur polymorphisme. Il est évident que la multiplicité des aspects histologiques possibles, leur intrication fréquente, leur inégale répartition au niveau des glomérules soumis à l'examen rendent souvent très délicat l'établissement d'un diagnostic précis.

Quoi qu'il en soit, les classifications proposées restent nombreuses bien qu'évidemment très voisines. Toutes, cependant, sont empreintes d'un large esprit de simplification, ce qui est toujours apprécié du clinicien, ce qui l'est souvent beaucoup moins de l'histologiste.

La classification que nous rapportons ici est celle adoptée par METCOFF dans une mise au point récente du syndrome néphrotique.

La glomérulonéphrite membraneuse. — La membrane basale du capillaire glomérulaire est épaisse d'une manière homogène au niveau de tous les glomérules. La mise en évidence en est facile grâce au P.A.S. ou grâce aux autres colorations des mucopolysaccharides. Cette lésion de base s'accompagne souvent d'une hypercellularité modérée et l'on remarque parfois de fines adhérences entre la capsule et le bouquet glomérulaire.

L'atteinte tubulaire et interstitielle reste très minime.

La glomérulonéphrite proliférative. — Elle est caractérisée par la prolifération des cellules endothéliales et épithéliales de la paroi du capillaire glomérulaire. A cette lésion de base se surajoute très souvent une infiltration leucocytaire de l'espace intercapillaire. Le bouquet glomérulaire, en outre, peut adhérer à la paroi capsulaire en favorisant les classiques croissants épithéliaux ou fibro-épithéliaux. Des microthrombus enfin sont parfois notés dans la lumière capillaire.

Là encore, tubule et interstitium sont généralement préservés.

La glomérulonéphrite membraneuse et proliférative. — Elle est définie par l'intrication des deux types de lésions précédemment décrits.

La glomérulonéphrite lobulaire. — Le floculus est divisé en 4 ou 5 lobules de dimension comparable. Chaque lobule est constitué d'un nodule hyalin central refoulant à la périphérie les capillaires dont les parois sont plus ou moins dilatées.

La membrane basale du capillaire est généralement d'épaisseur normale. Il peut exister par ailleurs une prolifération cellulaire intéressant uniquement les cellules endothéliales.

Rappelons que pour ALLEN, qui décrit le premier ce type de lésion si caractéristique, la glomérulonéphrite lobulaire représentait un type évolutif avancé de la glomérulonéphrite membraneuse.

L'interprétation en est actuellement bien différente puisque la plupart des histologistes sont d'accord pour admettre qu'il s'agit d'une lésion évoluée intéressant primitivement les cellules intercapillaires entre lesquelles se développe progressivement un matériel hyalin.

La glomérulonéphrite oblitérative et sclérosante. — L'architecture glomérulaire est complètement bouleversée par une transformation hyaline et fibreuse. Certains glomérules ne sont plus qu'une masse fibreuse comparée aux pains à cacheter. D'autres sont moins atteints et quelques lumières capillaires se remarquent encore.

Tubes, vaisseaux et interstitium sont également très touchés par les processus de fibrose et d'hyalinisation.

Glomérules normaux ou ne présentant que des lésions minimes. — Seuls quelques capillaires glomérulaires apparaissent un peu dilatés. Les cellules épithéliales du tube proximal peuvent contenir des inclusions hyalines et lipidiques,

Depuis l'utilisation du microscope électronique, cette classification s'est révélée notoirement insuffisante et, qui plus est, assez inexacte, du moins en ce qui concerne la description de certains types histologiques regroupés sous le nom de glomérulite membraneuse.

Les lésions vues au microscope électronique

« It took two years to understand what we see with light microscopy, and I guess that it will take at least half as long for electron microscopy. »

Empreinte d'un sens certain de l'humour, cette boutade due à OLIVER, rappelée dans les « proceedings of the eleventh annual Conference on the nephrotic syndrome », évoque assez bien la complexité des images fournies par le microscope électronique et aide à comprendre les inévitables divergences d'interprétation.

Néanmoins, les progrès réalisés grâce au microscope électronique sont énormes. Si cette technique n'apporte que peu de choses au diagnostic de certains types histologiques facilement identifiables en microscopie ordinaire, elle s'est révélée par contre d'un intérêt inestimable dans l'étude des lésions mal définies, celles de la glomérulonéphrite membraneuse par exemple. Mais le triomphe de la microscopie électronique est représenté bien entendu par l'analyse des syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires nulles ou minimales.

Les syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires nulles ou minimales. — Ils correspondent cliniquement à ce que certains appellent encore la néphrose lipoïdique pure, et à ce que l'on préfère nommer actuellement glomérulite épithéliale (EARLE), glomérulite membraneuse débutante (SPIRO). Il est intéressant de noter que, dans l'état actuel de la compréhension du syndrome néphrotique, ces lésions extrêmement discrètes traduisent le stade initial de l'atteinte glomérulaire de la néphrose pure, et qu'elles sont susceptibles soit d'évoluer vers des lésions plus achevées, soit, sous l'influence du traitement par exemple, de régresser définitivement.

Les premières descriptions de ce type histologique de syndrome néphrotique sont dues à FARQUAHR et coll., ainsi qu'à FOLLI et coll. qui, en 1957, démontrent la présence constante de lésions au niveau des cellules épithéliales du floculus.

Selon les termes mêmes de Mlle FARQUAHR, cette lésion consiste en une « perte de la différenciation caractéristique du cytoplasme des cellules épithéliales en de nombreux foot-process qui s'appuient normalement sur le versant externe de la membrane basale ». En dehors de la diminution en nombre, voire même de la disparition totale des foot-process, les cellules épithéliales laissent voir quelques modifications de leur cytoplasme : augmentation du nombre des vacuoles, abondance de formations intracytoplasmiques organisées. Au niveau des cellules endothéliales, il n'est pas rare d'observer un gonflement cytoplasmique, avec sur la face capillaire de leur cytoplasme, présence d'images en mailles de filet. La membrane basale reste normale.

Cette description, désormais classique, et admise d'une manière générale (KARK et MUEHRCKE, BJORNEBOE, BRUN et IVERSEN, FOLLI, POLLAK, VERNIER, MÉRIEL, RÉGNIER) a fait cependant l'objet de quelques critiques.

C'est ainsi que pour SPIRO, la membrane basale supporterait les premiers stigmates de la néphrose et son atteinte serait parfaitement reconnaissable en microscopie électronique. A certains endroits, elle présenterait en effet de véritables brèches interrompant sa continuité, alors qu'en d'autres endroits, elle serait manifestement épaissie. SPIRO retrouve bien entendu les altérations épithéliales et endothéliales précédemment décrites, mais ne les considère que comme secondaires aux lésions de la membrane basale. Les foot-process resteraient parfaitement individualisés dans les segments du capillaire possédant une membrane basale normale. Précisons que pour SPIRO, c'est grâce à ces brèches pratiquées dans la lamina densa que s'expliquerait le passage des protéines de la lumière capillaire à l'espace urinaire.

... Cette conception originale n'a recueilli que très peu de suffrages. Aucun autre histologiste n'a pu retrouver ces interruptions de la basale, à l'exception toutefois de DALGAARD qui dit avoir, dans certains cas, observé un aspect analogue qu'il compare à un aspect « mangé aux mites » (moth eaten appearance), alors qu'ailleurs il constate au niveau de cette même membrane basale un épaissement nodulaire.

MOVAT donne également une interprétation quelque peu différente de celle de FARQUAHR. Pour cet auteur, la toute première lésion visible au microscope électronique n'intéresse ni les foot-process, ni la lamina densa, mais serait représentée par l'existence de dépôts acidophiles situés entre la membrane basale et l'épithélium. La disparition des pédicelles ne serait que la conséquence de ces dépôts extramembraneux.

Que doit-on retenir de cette description des lésions initiales de la néphrose, et comment les interpréter ?

METCOFF, en guise de conclusion à une discussion libre à laquelle participaient SPIRO, MOVAT, HEYMANN, COOKE, Mac CRORY, résumait le problème de la manière suivante :

La disparition des foot-process et l'apparition de la protéinurie surviennent simultanément (fait démontré par VERNIER et FELDMAN au cours de syndromes néphrotiques expérimentaux), l'importance de la protéinurie est proportionnelle à l'intensité des lésions des foot-process.

Mais cette atteinte des pédicelles peut être interprétée de deux manières différentes :

- les lésions épithéliales représentent effectivement le premier stigmate glomérulaire de la néphrose ;
- les lésions épithéliales ne sont que secondaires à une atteinte primitive de la membrane basale inappréciable en microscopie électronique, parce qu'elle se situerait à un niveau moléculaire.

Pour METCOFF, cette deuxième hypothèse serait bien plus vraisemblable. S'appuyant sur des travaux expérimen-

taux réalisés en commun avec PALABE, il pense en effet que des lésions de la membrane basale précèdent et induisent l'atteinte épithéliale, qui ne serait finalement que la conséquence de la protéinurie massive. Cette opinion semble d'ailleurs actuellement recueillir la plupart des suffrages; sa démonstration, par contre, ne paraît pas devoir être le fait de l'histologie.

Le démembrement de la glomérulonéphrite membraneuse de Bell. — L'épaississement de la membrane basale, facilement mis en évidence par les colorations ordinaires, définissait pour BELL, puis pour ALLEN, la lésion originale prédominante de la glomérulonéphrite membraneuse. Par la suite, l'utilisation de colorations argentiques avait permis de se rendre compte que dans certains cas, cet épaississement n'était qu'apparent et qu'il résultait en fait de la présence de dépôts argyrophiles, visibles en microscopie ordinaire et situés sur le versant externe de la lamina densa.

Mais ce n'est que grâce à la microscopie électronique que l'étude de ces dépôts a pu être faite systématiquement, puisqu'elle seule permet l'isolement facile des contours de la membrane basale des foot-process et de la lamina fenestrata. Deux types de dépôts ont pu être individualisés suivant leur situation par rapport à la membrane basale:

les dépôts extramembraneux: étudiés d'abord par FARQUAHR, MOVAT, SPARGO, BERGER et coll., HAMBURGER et coll., MÉRIEL et coll., ils s'appuient sur le versant externe de la lamina densa qu'ils déforment plus ou moins, et sont nettement séparés de l'épithélium floculaire par un liseré cytoplasmique. Ces dépôts éosinophiles, d'abondance variable, traduiraient peut-être des aspects de séquestration de protéines plasmatiques.

les dépôts sous-endothéliaux: ils sont moins nettement caractérisés que les dépôts extra-membraneux. En microscopie ordinaire, ils restent pratiquement indissociables de la membrane basale. La microscopie électronique permet d'en distinguer 2 types différents (STEINER et coll., MÉRIEL et coll., HAMBURGER et coll.):

dépôts fibrinoïdes d'aspect finement granulaire;

dépôts hyalins, membranoïdes, dont l'aspect semble assez voisin de celui de la lamina densa.

La présence de ces dépôts paramembraneux rend compte de pratiquement tous les cas d'épaississement de la basale reconnus en microscopie optique.

L'épaississement vrai de la basale apparaît donc comme un fait assez exceptionnel. HAMBURGER et coll. ne peuvent l'affirmer que dans 3 cas sur 143. MOVAT et coll. en signalent la possibilité en décrivant un aspect parfois rencontré de gonflement de la basale (swelling). MÉRIEL et coll. ne le retrouvent jamais.

Pendant longtemps considérée comme synonyme de néphrose, l'ancienne glomérulite membraneuse semble donc avoir perdu presque définitivement droit de cité. Cet ancien cadre se voit démembrer en 2 types lésionnels distincts :

la glomérulite extramembraneuse, éventualité la plus fréquente, caractérisée par la présence de dépôts situés entre l'épithélium et la membrane basale, dont l'épaisseur reste normale. A cette lésion de base se surajoutent des altérations constantes des cellules épithéliales à type de fusion des foot-process et de remaniements cytoplasmiques divers. Des dépôts hyalins intercapillaires, une hypercellularité épithéliale, même endothéliale, peuvent en compléter la description.

la glomérulite membrano-endothéliale (MÉRIEL et coll.), plus rare, définie par l'existence de dépôts hyalins ou membranoïdes situés entre le versant interne de la lamina densa et les cellules endothéliales. L'hypercellularité endothéliale est quasi constante, de même que la disparition des foot-process.

La microscopie électronique enfin a permis une meilleure analyse de certains types histologiques classiques, ce qui conduit bien entendu à une complexité plus grande et à une multiplicité impressionnante des différents types histologiques du syndrome néphrotique.

*Classification des aspects histologiques
des syndromes néphrotiques primitifs
à la lumière des études faites en microscopie électronique*

En simplifiant à l'extrême, il est facile de se rendre compte que l'étude des biopsies rénales au microscope électronique a permis essentiellement de préciser deux aspects histologiques particuliers. Dans le premier cas, celui des syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimales ou nulles en microscopie ordinaire, elle a conduit à la découverte de lésions dont l'existence n'était même pas envisagée. Dans le deuxième cas, celui de la glomérulite membraneuse, elle a autorisé la critique d'un aspect histologique qui avait si longtemps conservé une personnalité inattaquable.

Mais il serait inexact de prétendre que le bénéfice de la microscopie électronique se limite à ces deux cas particuliers: elle a permis notamment de mieux analyser certaines images histologiques classiques, telles celle de la glomérulonéphrite proliférative. C'est ainsi que DUCROT et coll. isolent les glomérulites prolifératives extracapillaires où la prolifération épithéliale tient la première place, et conduit à la formation de croissants épithéliaux, et les glomérulites prolifératives endocapillaires, où ils distinguent trois formes différentes: la glomérulite proliférative endocapillaire diffuse pure, la glomérulite proliférative endocapillaire avec nodules hyalins correspondant à la glomérulite lobulaire d'ALLEN, et la glomérulite proliférative endocapillaire avec dépôts fibrinoïdes.

Certains auteurs adoptent encore des classifications bien plus complexes dont les subtilités restent alors totalement impénétrables pour le clinicien. Si l'on désire retenir une classification relativement simple, c'est à la suivante qu'il faut s'attacher:

1. glomérules à lésion minimale où ne sont individualisables que les altérations des foot-process, lésion parfois désignée sous le nom de glomérulite épithéliale,
2. glomérulite extra-membraneuse,
3. glomérulite membrano-endothéliale,

4. glomérulite membraneuse vraie,
5. glomérulite proliférative extra-capillaire,
6. glomérulite proliférative endocapillaire diffuse,
7. glomérulite lobulaire,
8. glomérulite avec hyalinisation diffuse,
9. glomérulite sclérosante.

LES LÉSIONS TUBULAIRES

Considérées autrefois comme le stigmate histologique essentiel de la néphrose lipoïdique, elles ne retiennent plus guère aujourd'hui l'attention des histologistes, tant leur caractère secondaire est manifeste. Il n'en est pratiquement plus tenu compte dans la classification des différents types de néphrose.

On les retrouve toutefois constamment dans les différents types de syndrome néphrotique, à des degrés plus ou moins marqués il est vrai. Elles sont caractérisées par la multiplicité des inclusions lipidiques visibles dans le cytoplasme des cellules tubulaires et, par la présence, en grande abondance, de cylindres graisseux dans la lumière du tube rénal.

Les cellules tubulaires longtemps intactes laissent apparaître, au bout d'un certain temps d'évolution, des signes de souffrance: disparition de leur bordure en brosse, diminution du nombre et de l'importance des bêta-cytomembranes, altérations mitochondriales, atrophie cytoplasmique.

La signification de ces lésions est parfaitement claire: elles représentent, on le sait depuis OLIVIER et GOVAERTS, un processus de réabsorption tubulaire des lipoprotéines ayant traversé le filtre glomérulaire.

Ce phénomène d'athrocytose a cependant fait l'objet de quelques études au microscope électronique. SPIRO notamment a pu observer les différents stades de cette réabsorption des lipoprotéines. D'abord séquestrées dans des vacuoles, les lipoprotéines migrent, vraisemblablement grâce au réticulum endoplasmique, vers le pôle apical des cellules

tubulaires, puis de là passent dans les cellules interstitielles pour parvenir finalement dans les cellules endothéliales des capillaires péricubulaires, d'où elles sont rejetées dans le courant sanguin. SPIRO apporterait donc là la démonstration d'un mécanisme de transport rejetant les protéines réabsorbées au niveau du tube urinaire dans le réseau vasculaire péricubulaire.

Il est séduisant de penser qu'un processus semblable se déroulerait peut-être au niveau des parois du floculus glomérulaire. SPIRO, s'appuyant sur la parenté embryologique démontrée par HALL, existant entre les cellules épithéliales glomérulaires et tubulaires, et sur la présence, au niveau des cellules épithéliales glomérulaires, d'inclusions cytoplasmiques identiques à celles observées au niveau des cellules tubulaires, envisage la possibilité d'un transport de protéines analogue de l'espace de Bowman à la lumière capillaire, la disparition des « foot-process », les dépôts extramembraneux représenteraient alors les stigmates de cette migration.

Les syndromes néphrotiques secondaires

L'examen histologique reste sans conteste d'un intérêt primordial. En dehors des cas où il existe à ce geste une contraindication impérative, la pratique systématique de la biopsie rénale présente deux avantages évidents :

- affirmer un diagnostic qui n'était que soupçonné cliniquement ;
- rattacher à sa véritable cause un syndrome néphrotique considéré d'abord comme primitif et, par conséquent, permettre la découverte d'une maladie générale demeurée latente.

Il serait toutefois assez inexact de croire que chaque syndrome néphrotique secondaire possède une personnalité histologique bien tranchée. La spécificité des lésions glomérulaires du diabète ou de l'amylose est incontestable. Celle des syndromes néphrotiques survenant au cours d'une

maladie du collagène, au cours des intoxications ou de la thrombose des veines rénales est beaucoup plus discutable.

De même que pour les syndromes néphrotiques primitifs, notre propos ne sera pas ici de procéder à une étude anatomo-pathologique détaillée. Nous nous contenterons de rappeler pour chaque circonstance étiologique les principaux caractères histologiques observés en microscopie ordinaire et, le cas échéant, en microscopie électronique.

LES SYNDROMES NÉPHROTIQUES SECONDAIRES DE DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE FACILE

Les syndromes néphrotiques au cours du diabète

Chez le diabétique, l'atteinte rénale peut revêtir des aspects bien différents : lésions tubulaires, lésions interstitielles, nécrose papillaire, lésions artériolaires diffuses, lésions glomérulaires. Seul ce dernier type de lésion nous intéresse dans le cadre du syndrome néphrotique. Il est nécessaire toutefois de rappeler avant toute chose que la glomérulo-hyalinosclérose intercapillaire, décrite primitivement par KIMMELSTIEL et WILSON en 1936, ne se traduit pas forcément par un tableau clinique de néphrose.

Etudiée en *microscopie ordinaire*, la glomérulose diabétique présente classiquement deux aspects différents, d'ailleurs souvent intriqués :

Glomérulose diabétique à lésions diffuses. — L'épaississement régulier de la paroi capillaire, facilement mis en évidence par la coloration au P.A.S., l'épaississement de la capsule de Bowmann, en constituent les traits essentiels.

Glomérulose diabétique à lésions nodulaires. — Un ou plusieurs nodules hyalins situés au pied du floculus en sont les éléments caractéristiques. Ces nodules peuvent augmenter de volume, confluer en repoussant le floculus qu'ils cernent complètement, réalisant alors l'aspect décrit par MÉRIEL et coll. sous le nom de glomérule circonférentiel.

L'examen au *microscope électronique* (travaux de FARQUAHR et coll., BERGSTRAND et coll., et surtout en France, travaux de MÉRIEL et coll. exposés dans la thèse de COMBES), a permis les précisions suivantes :

la membrane basale du capillaire floculaire est constamment épaissie, même dans les stades les plus précoces. En cas de glomérulose plus évoluée, cet épaississement de la basale s'accompagne d'un plissement.

« Les cellules endothéliales apparaissent comme envahies ou refoulées par des masses d'une substance apparemment analogue à la membrane basale, de contours mal définis, atteignant parfois des tailles énormes, repoussant le noyau et le résidu cytoplasmique vers la lumière capillaire » (MÉRIEL et coll.).

La dernière précision apportée par l'examen en microscopie électronique est d'un intérêt pathogénique considérable. Lorsque la glomérulo-sclérose donne lieu à un syndrome néphrotique, il existe toujours une fusion des foot-process.

Les syndromes néphrotiques au cours de l'amylose

Le rein de l'amylose présente, en microscopie ordinaire, des lésions parfaitement caractéristiques et connues depuis fort longtemps. Habituellement, cependant, lorsque les lésions glomérulaires sont majeures, le diagnostic de cette maladie dégénérative, et par suite l'étiquette étiologique du syndrome néphrotique, peuvent être affirmés par des examens de réalisation plus simple que la biopsie rénale. Il est très rare en effet que l'épreuve au rouge Congo, la biopsie de muqueuse gingivale ou la biopsie de muqueuse rectale ne conduisent pas à un diagnostic ferme.

Le diagnostic d'amylose incipiens doit, par contre, énormément à la microscopie électronique. Elle permet en effet, à coup sûr, d'affirmer la réalité de cette maladie dégénérative, alors que les différents examens para-cliniques, y compris la biopsie rénale examinée au microscope ordinaire, restent muets. C'est dire que, plus encore que d'affir-

mer un diagnostic hésitant évoqué sur de vagues présomptions cliniques, elle pourra conduire à une véritable découverte.

Les lésions vues en microscopie ordinaire. — Les propriétés métachromatiques de la substance amyloïde en permettent facilement la mise en évidence. Au niveau du glomérule, l'infiltration amyloïde donne lieu à des lésions qui vont du simple épaissement segmentaire de la paroi du capillaire floculaire, à la formation de nodules plus ou moins volumineux développés à partir des anses capillaires. La substance amyloïde infiltre également la paroi des artérioles ; plus accessoirement, on la met en évidence au niveau de l'interstitium ainsi qu'au niveau de la membrane basale du tube urinaire.

Les lésions vues en microscopie électronique. — L'infiltration amyloïde intéresse d'abord la partie périphérique des anses capillaires. La localisation des premiers dépôts dont la structure fibrillaire semble bien démontrée, a soulevé quelques discussions. Bien que SPIRO les situe d'abord au niveau des cellules endothéliales, il semble que la majorité des auteurs (MOVAT, FARQUAHR, GERR, MÉRIEL et coll., HAMBURGER et coll.) les découvrent entre le versant interne de la lamina densa et les cellules endothéliales. Ce n'est que secondairement que l'on peut assister à une véritable transformation amyloïde de la basale, et à une infiltration massive des cellules endothéliales. Les cellules épithéliales participent également à cette dégénérescence amyloïde : la fusion des pédicelles est toujours observée lorsqu'existe un syndrome néphrotique. Il est bon en effet de rappeler que, de même que pour le syndrome de KIEMMELSTIEL-WILSON, l'amylose rénale ne s'extériorise pas obligatoirement par un syndrome néphrotique.

LES SYNDROMES NÉPHROTIQUES SECONDAIRES DE DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE PLUS DÉLICAT

Pour les syndromes néphrotiques réunis sous cette rubrique, l'examen histologique, tout en apportant un argu-

ment de poids, ne permet pas, en dehors du contexte, de poser un diagnostic étiologique formel.

Les syndromes néphrotiques mécaniques

La thrombose des veines rénales - la thrombose de la veine cave. — Reconnue depuis plus d'un siècle comme une étiologie possible du syndrome néphrotique, la thrombose des veines rénales n'a donné lieu qu'à un nombre relativement restreint d'études histologiques.

Presque toujours secondaire chez l'adulte à une thrombose de la veine cave inférieure, la thrombose des veines rénales provoque des lésions complexes, non spécifiques, qui peuvent cependant en faire évoquer l'existence.

Depuis POLLAK et coll. qui, en 1956, pratiquent en cette circonstance étiologique les premières ponctions biopsies rénales, la majorité des auteurs s'accordent pour décrire, en microscopie ordinaire, les lésions suivantes :

lésions interstitielles diffuses à type de fibrose et d'infiltrats inflammatoires périvasculaires et sous-capsulaires ;
dégénérescence et atrophie des cellules épithéliales tubulaires ;

lésions glomérulaires polymorphes où l'on reconnaît :
une transformation scléreuse totale de certains glomérules avoisinant des glomérules pratiquement intacts, réalisant l'aspect de « pastillation scléreuse » au faible grossissement ;

l'existence de nodules hyalins plus ou moins volumineux, déformant la paroi capillaire et en obstruant la lumière (BATZENSCHLAGER et coll.) ;

épaississement de la membrane basale donnant une image de glomérulite membraneuse.

L'étude en microscopie électronique semble avoir été réalisée pour la première fois, et très récemment, par MÉRIEL et coll. L'image observée au niveau du glomérule était celle d'une glomérulite extramembraneuse avec congestion épithéliale.

L'insuffisance cardiaque - la péricardite constrictive. — En raison de la grande rareté de ces syndromes néphrotiques, l'aspect histologique n'a été qu'exceptionnellement étudié. THAYER et coll., dans une observation particulièrement bien analysée, ne notent aucune atteinte glomérulaire appréciable en microscopie ordinaire. Seules existent des lésions tubulaires banales ainsi que des plages scléro-inflammatoires interstitielles. A notre connaissance, aucune étude en microscopie électronique n'a été réalisée.

On connaît par ailleurs quelques cas de syndromes néphrotiques survenus au cours de cardiopathies congénitales (tétralogie de Fallot, maladie d'Epstein) où a pu être réalisée une étude histologique (DRUMMOND et coll., SPEAR, BAUER et ROSENBERG). Les lésions décrites en microscopie ordinaire sont alors superposables à celles du syndrome néphrotique idiopathique: épaissement de la membrane basale, hypercellularité, dépôts acidophiles sur le versant externe de la basale.

Dans quelques autres cas, le syndrome néphrotique était associé à des lésions de glomérulonéphrite proliférative (WAUGH et FREI, GOUFFAULT et LE DAMANY).

Le syndrome néphrotique au cours du lupus érythémateux

En l'absence d'autres arguments cliniques ou biologiques, les lésions glomérulaires de la néphrose lupique ne permettent que très rarement d'affirmer formellement le diagnostic. La classique image en « wire loop » (épaississement rigide métallique de la membrane basale) dont KLEMPERER avait voulu faire un aspect pathognomonique, est loin d'être retrouvée constamment, et ne semble présenter aucun caractère de spécificité.

Examinées au *microscope ordinaire*, les lésions glomérulaires sont bien définies depuis MUEHRCKE. Elles ont fait l'objet d'une mise au point récente signée CROSNIER et coll., qui les décrivent de la manière suivante: épaissement irrégulier de la membrane basale de cer-

taines anses capillaires, pouvant réaliser, par opposition aux anses voisines normales, l'aspect en fil de fer, mais donnant également parfois une image assez typique de glomérulite membraneuse;

présence de dépôts fibrinoïdes entre la lamina densa et les cellules épithéliales, aboutissant quelquefois à la transformation fibrinoïde de la membrane basale;

existence de thrombi fibrinoïdes et quelquefois de corps hématoxyliques de Gross, hautement évocateurs d'un lupus, dans la lumière des capillaires dont les parois sont épaissies.

La microscopie électronique révèle l'atteinte des pédicelles des cellules épithéliales, et permet de mieux étudier la substance fibrinoïde apparaissant d'abord entre le versant interne de la membrane basale et les cellules endothéliales, envahissant ensuite ces dernières pour former des nodules.

Le syndrome néphrotique de la néphropathie gravidique proprement dite

Possédant des caractères cliniques et évolutifs bien particuliers, ce type de syndrome néphrotique, pour l'école française, est la seule conséquence de la grossesse et s'isole parfaitement des autres néphroses pouvant survenir au cours de la gestation. Cette conception ne recueille pas l'approbation générale; pour l'école américaine notamment, rien ne distingue cette néphrose du syndrome néphrotique idiopathique (SILBERMAN et ADAM).

L'histologie classique lui reconnaît toutefois un aspect assez particulier: turgescence du peloton capillaire, hypertrophie des cellules endothéliales, épaississement de la membrane basale.

La microscopie électronique (PIRANI et coll., MÉRIEL et coll.) confirme l'hyperplasie considérable des cellules endothéliales, limitant à l'extrême la lumière capillaire où ne sont notés que de très rares globules rouges. La membrane

apparaît d'épaisseur normale: des dépôts fibrinoïdes sont visibles sur son versant interne. Les foot-process des cellules épithéliales sont modérément altérés.

En ce qui concerne les autres syndromes néphrotiques secondaires (toxiques, allergiques, syndrome néphrotique du purpura rhumatoïde), les images histologiques ne se distinguent en rien de celles des syndromes néphrotiques primitifs. Certaines néphroses rares, telles que la néphrose des hémopathies (HODGKIN, KAHLER) sont le plus souvent la conséquence d'une amylose glomérulaire. Des études en microscopie électronique pourraient peut-être cependant individualiser des caractères personnels.

Conclusions

Le problème de la signature histologique de la néphrose a toujours suscité et suscite encore bien des discussions passionnées.

Grâce à la pratique désormais courante de la biopsie rénale, grâce à l'examen des coupes en microscopie électronique, d'appréciables progrès ont pu être réalisés et un certain nombre de faits paraissent désormais acquis.

Il n'existe pas de syndrome néphrotique sans fusion des « foot-process ». A cette lésion caractéristique du pied des podocytes s'attache la valeur d'un véritable dénominateur commun à toutes les formes de néphroses. Parfaitement visible en microscopie électronique, elle demeure, pour l'histologiste entraîné, appréciable en microscopie ordinaire. Précisons toutefois que ce stigmate histologique, évident lorsque l'atteinte glomérulaire n'est que discrète, échappe souvent à l'examen en cas de bouleversement de l'architecture glomérulaire.

Quant à la signification de cette altération des foot-process, elle est de moins en moins discutée. Il semble bien qu'elle ne représente que la réaction des cellules épithéliales à une atteinte, microscopiquement inapparente, de la mem-

brane basale au niveau de laquelle se situe très vraisemblablement la lésion initiale responsable de l'apparition du syndrome néphrotique.

Le syndrome néphrotique peut être la traduction de toute une variété de lésions glomérulaires, dont l'intensité essentiellement variable ne peut être, le plus souvent, soupçonnée sur de simples données cliniques ou biologiques.

Parmi ces multiples formes de néphrose, il est habituel, actuellement, de séparer deux groupes distincts :

les syndromes néphrotiques secondaires où l'histologiste retrouve facilement, au niveau du glomérule, l'empreinte d'une maladie dégénérative ou d'une maladie de système. Relativement fréquents sont cependant les syndromes néphrotiques secondaires où l'examen histologique ne met en évidence aucune lésion originale et où le caractère secondaire de l'atteinte rénale ne peut être affirmé que sur l'anamnèse.

les syndromes néphrotiques primitifs, où l'enquête étiologique reste infructueuse, qui sont l'expression clinique et biologique de tout un ensemble de lésions glomérulaires qu'il est très souvent difficile, voire même impossible de séparer des images rencontrées en cas de glomérulonéphrite streptococcique par exemple. Un certain nombre d'aspects histologiques, habituellement rencontrés en cas de néphrose pure, possèdent toutefois une individualité propre ; c'est le cas de la glomérulite épithéliale et de la glomérulite extramembraneuse.

La glomérulite membraneuse pure de Bell, définie par l'épaississement acidophile de la membrane basale, dans laquelle on reconnaissait jusqu'à ces dernières années l'image typique de la néphrose lipéidique, est en voie de complet démembrement histologique. Il semble en effet bien démontré que la membrane basale elle-même n'est qu'exceptionnellement épaissie et que son épaississement apparent n'est que la conséquence de la présence de dépôts paramembraneux, ou plus rarement intramembraneux.

*
**

Un certain nombre de faits histologiques restent par contre l'objet de nombreuses discussions :

La signification des dépôts paramembraneux :

Rencontrés dans presque tous les types de néphroses, ne représentent-ils qu'un aspect histologique auquel ne peut s'attacher aucune signification physiopathologique précise ? Ne sont-ils que la conséquence de la protéinurie ? Possèdent-ils au contraire une valeur étiologique qu'il reste à déterminer ? Sont-ils enfin, ainsi que le suppose MOVAT, les stigmates d'un éventuel conflit antigène-anticorps ? Si cette dernière hypothèse se révélait exacte, elle apporterait sans aucun doute un argument de poids à la compréhension de la pathogénie du syndrome néphrotique.

Le mode évolutif des lésions glomérulaires :

Peut-on imaginer, du moins en cas de syndrome néphrotique primitif, l'existence d'un mode évolutif, quasi stéréotypé, des lésions glomérulaires où l'atteinte de la membrane basale et la fusion des foot-process représenteraient l'étape initiale à laquelle feraient suite secondairement des lésions de glomérulite extramembraneuse, puis des lésions de glomérulite proliférative qui aboutiraient fatalement au bout d'un temps plus ou moins long, à la sclérohyalinose de tout le glomérule. Cette conception évolutive, suggérée par l'étude des syndromes néphrotiques expérimentaux, est adoptée par certains histologistes, par MOVAT notamment.

Doit-on au contraire penser que la lésion glomérulaire revêt d'emblée un aspect histologique particulier, et qu'il n'existe aucune hiérarchie évolutive entre les différents types d'atteinte glomérulaire, l'aboutissement à la sclérose se faisant, pour chacune des glomérulites, suivant des modalités particulières, difficiles actuellement à préciser.

La solution de ce problème évolutif est loin d'être acquise, d'autant plus que l'on ne connaît encore que très mal l'influence de la thérapeutique sur l'évolution des lésions histologiques. Seules des études systématiques par biopsies itératives pourraient apporter une réponse valable.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DE 200 DOSSIERS
DE
SYNDROME NÉPHROTIQUE DE L'ADULTE

Leurs aspects étiologique, clinique
biologique et évolutif

Matériel d'étude

Ce sont deux cents observations de syndrome néphrotique de l'adulte qui vont représenter l'argument essentiel de ce travail. Cette importante série de néphroses n'a pu être réunie que grâce à une enquête entreprise dans certaines grandes cliniques médicales de province (1).

Tous ces dossiers concernent des malades chez lesquels la néphrose s'est manifestée pour la première fois après l'âge de quinze ans. Les néphroses vieilles de l'enfant ont été éliminées du cadre de cette étude.

Aucune sélection étiologique n'a été opérée, et seules ont été exclues les observations ne contenant que des renseignements cliniques ou biologiques trop fragmentaires. Dans cette série de deux cents néphroses « tout venant » se retrouve donc une diversité étiologique suffisante pour permettre l'appréciation de la fréquence des différentes causes du syndrome néphrotique de l'adulte.

La plupart des néphroses étudiées sont d'apparition relativement récente. Seuls quelques dossiers sont antérieurs à 1958.

(1) Nous tenons à remercier particulièrement MM. les Professeurs AUBERTIN (Bordeaux), BOQUIEN (Nantes), GADRAT (Toulouse), HERBEUVAL (Nancy), MOREAU (Nantes), KISSEL (Nancy), LAMY (Nancy), LOUYOT (Nancy), MERIEL (Toulouse), MIROUZE (Montpellier), NEDELEC (Nantes), OLMER (Marseille), RAVALT (Lyon), TRAEGER (Lyon), WAREMBOURG (Lille), WARTER (Strasbourg), qui nous ont très aimablement communiqué leurs dossiers.

Pour le plus grand nombre de malades, la durée de la surveillance médicale n'a que rarement excédé quatre années. La durée moyenne d'observation, bien moindre, environ deux ans, s'explique facilement par le fait que l'ancienneté de certains dossiers ne dépasse pas six mois.

Cette série de syndromes néphrotiques, de provenances diverses, peut paraître manquer d'homogénéité. Mais cette hétérogénéité ne se traduit finalement que par la présence ou par l'absence, dans le dossier, d'un certain nombre d'examen très spécialisés; elle ne s'est fait nullement sentir dans l'établissement des bilans habituels.

Précisons enfin que les données cliniques et biologiques ont pu être complétées chez 103 malades par des biopsies rénales qui n'ont toujours été examinées qu'en microscopie ordinaire.

L'aspect étiologique

Depuis que l'on a reconnu la nécessité d'isoler définitivement le syndrome néphrotique du cadre désormais périmé de la néphrose lipoïdique, l'étude étiologique revêt un intérêt toujours croissant. Affirmer l'existence d'une néphrose reste habituellement un geste facile et rapide: la seule coexistence d'une albuminurie importante et persistante d'œdèmes massifs et d'hypoprotéïnémie suffit à en démontrer la réalité. La difficulté n'apparaît que lors de la deuxième étape diagnostique: la recherche de la circonstance déterminante.

Dans ce domaine, la biopsie rénale a rendu d'incalculables services en rattachant à leur véritable cause des syndromes néphrotiques qui apparaissaient d'abord idiopathiques. Mais, ainsi que nous le verrons, le syndrome néphrotique primitif reste, chez l'adulte de même que chez l'enfant, l'éventualité de beaucoup la plus fréquente. Or, le terme même de néphrose primitive ne parvient pas à dissimuler l'ignorance étiologique qu'il implique. En 1963, la compréhension du vaste groupe des glomérulonéphrites reste encore très limitée, et il est impossible notamment de savoir si la néphrose primitive correspond à un type particulier de glomérulonéphrite auquel s'attacheraient des caractères cliniques, histologiques et étiologiques propres, ou si elle demeure l'expression possible de toutes les variétés de glomérulonéphrites, qu'elles soient d'origine infectieuse ou non.

RAPPEL DES DIFFERENTES CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES DE LA NEPHROSE DE L'ADULTE

TABLEAU 3

LES CAUSES DU SYNDROME NEPHROTIQUE DE L'ADULTE

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. Causes héréditaires | |
| 2. Causes infectieuses | syphilis
malaria ,
endocardite subaiguë
tuberculose
diphtérie |
| 3. Causes toxiques | mercure organique
mercure inorganique (amalgame dentaire)
trisone - paradione
bismuth
or
trichloréthylène |
| 4. Causes allergiques | dermatite du chène
piqûre d'abeille
pollen et poussières
maladie sérique |
| 5. Causes mécaniques | thrombose des veines rénales
péricardite constrictive
insuffisance cardiaque œdémateuse
insuffisance tricuspidiennne
thrombose avec obstruction de la veine cave inf. |
| 6. Maladies générales | amylose primaire et secondaire
myélomatose
lupus érythémateux disséminé
glomérulosclérose diabétique
purpura de Schönlein-Henoch
néphro-angiosclérose
sclérose systémique progressive
périartérite noueuse
anémie falciforme |
| 7. Maladies rénales primitives | glomérulonéphrite membraneuse
glomérulonéphrite proliférative
glomérulonéphrite membraneuse et proliférative
dégénérescence tubulaire (pas de lésions glomérulaires - néphrose lipoïdique)
dégénérescence tubulaire: lésions glomérulaires minimes |

in: KARK, PIRANI, MUEHRCKE et BLAINÉY. The nephrotic syndrome in adults :
a common disorder with many causes.
Ann. int. Med., 1958, **49**, 761-774.

KARK, PIRANI, POLLAK, MUEHRCKE et BLAINÉY, dans
une excellente revue générale parue en 1958, font le point

des différentes circonstances étiologiques susceptibles, chez l'adulte, de conduire à l'apparition de la néphrose. L'énumération en est déjà impressionnante, et l'on est d'emblée frappé par le caractère hétérogène des différents constituants de ce catalogue. C'est ainsi que des causes aussi exceptionnellement rencontrées que l'intoxication par le venin d'abeille, la dermatite du chêne, l'anémie falciforme avoisinent des modalités étiologiques indiscutablement plus fréquentes telles que la glomérulonéphrite chronique, l'amylose ou le diabète (tableau 3).

Depuis la parution de ce mémoire, cette liste déjà longue s'est enrichie d'une manière très appréciable. Mais il est

TABLEAU 4

AUTRES ETIOLOGIES DU SYNDROME NEPHROTIQUE

Causes toxiques

pénicilline (FELLERS)
probenecid (FERRIS)
perchlorate (LEE)
tolbutamide (SCHNALL)

Causes allergiques

piqûre de serpent (STEINBECK)

Causes mécaniques

thrombose de l'aorte (GUBRAY)
thrombose des artères rénales (FISCHER)
cardiopathies congénitales (DRUMMOND)

Maladies générales

maladie de Hodgkin (SCHERMAN)
maladie de Besnier-Boeck-Schauman (ETIENNE-MARTIN)
maladie périodique (MAMOU)
mononucléose infectieuse (GREENSPAN)

Maladies rénales primitives

néphrites interstitielles (BERTRAND-FONTAINE)

Néphropathies gravidiques

évident que la plupart des nouvelles circonstances étiologiques reconnues restent de constatation exceptionnelle; elles ne concernent souvent que de très rares cas, voire même une seule observation (tableau 4). Sur ce tableau

figurent également quelques étiologies actuellement admises et reconnues depuis plusieurs années, que KARK et ses collaborateurs n'avaient pas incluses dans leur catalogue: c'est le cas par exemple des syndromes néphrotiques survenant au cours de la maladie périodique (où la néphrose est d'ailleurs la conséquence d'une amylose), au cours des néphrites interstitielles, ainsi qu'au cours des néphropathies gravidi-ques.

LA FREQUENCE RELATIVE DES DIFFERENTES CAUSES

La répartition étiologique chez les 200 malades de la série étudiée (tableau 5)

Le répertoire étiologique des 200 syndromes néphrotiques que nous avons pu réunir est loin de comporter la même diversité et bien des causes considérées désormais comme classiques n'y sont pas représentées. L'importance relative de la série étudiée semble toutefois nous autoriser à souligner, s'il en était encore besoin, le caractère purement documentaire de certaines modalités étiologiques dont la connaissance paraît d'un intérêt pratique assez limité.

LES SYNDROMES NÉPHROTIQUES PRIMITIFS

130 malades (soit 65 p. 100 des cas) pouvaient être rangés sous cette étiquette.

Chez 60 de ces 130 malades, le syndrome néphrotique survenait inopinément sans que rien n'ait pu faire prévoir son apparition. Ces syndromes néphrotiques, vraiment primitifs, correspondent théoriquement à l'ancienne néphrose lipoidique ou à ce que certains préfèrent qualifier actuellement de glomérulite idiopathique primitive.

L'importance assez inattendue de ce groupe de néphroses primitives est peut-être d'ailleurs assez artificielle. Certains de ces syndromes néphrotiques, en effet, pouvaient être la

conséquence d'une maladie générale ou d'une allergie quelconque qu'une enquête étiologique plus complète aurait peut-être permis de mettre en évidence.

TABLEAU 5

REPARTITION ETIOLOGIQUE CHEZ 200 MALADES

SYNDROMES NEPROTIQUES PRIMITIFS 130 cas 65 %

S.N. au cours glomérulonéphrite chronique 55

S.N. au cours glomérulonéphrite subaiguë 15

S.N. idiopathiques 60

dont: S.N. au décours grossesse 3

S.N. au décours syndrome

Guillain-Barré 1

SYNDROMES NEPHROTiques SECONDAIRES ... 130 cas 65 %

S.N. au cours de l'amylose 32

S.N. au cours du diabète 10

S.N. au cours d'intoxications 6

Hg: 3

Bi: 2

Au: 1

S.N. au cours de collagénoses 3

L.E.D.: 3

S.N. au cours d'hémopathies 3

Hodgkin: 2

Kahler: 1

S.N. au cours d'insuffisance cardiaque 4

S.N. au cours de thrombose veines rénales 2

S.N. au cours de néphrites interstitielles 9

S.N. au cours d'un purpura rhumatoïde E

Les 70 autres syndromes néphrotiques primitifs accompagnaient soit une glomérulonéphrite chronique ou latente (55 cas), soit une glomérulonéphrite subaiguë (15 cas), où la responsabilité indirecte d'une infection streptococcique pouvait être envisagée, sans preuve formelle toutefois.

LES SYNDROMES NÉPHROTIQUES SECONDAIRES

Chez 70 malades (soit 35 p. 100 des cas), la néphrose apparaissait manifestement secondaire. Une dizaine de modalités étiologiques différentes ont pu être constatées. L'amylose et le diabète représentent les causes les plus souvent rencontrées (32 malades dans le premier cas, 10 dans le second).

Confrontations avec les données de la littérature

Les séries importantes de syndromes néphrotiques de l'adulte restent encore assez rares dans la littérature. A notre connaissance, la plus étoffée est celle de METCOFF qui, en 1962, parvient à réunir 208 observations en additionnant les séries publiées par KARK et coll., BLAINÉY et coll., MAXWELL et coll., EARLE et coll.

Chez ces 208 malades, la néphrose apparaissait primitive dans 64 % des cas.

Ces pourcentages sont pratiquement identiques aux nôtres. Il n'est donc pas abusif de prétendre que chez l'adulte, les deux tiers des syndromes néphrotiques sont de type primitif. Cette proportion importante reste cependant encore bien inférieure à ce qui peut être observé chez l'enfant, où la néphrose secondaire à une maladie générale ne représente pas même 10 p. 100 des cas.

ETUDE ANALYTIQUE

DES DIFFÉRENTES MODALITÉS ÉTIOLOGIQUES

La notion d'âge et de sexe

Le sexe : la série présentée intéresse 123 hommes et 77 femmes, soit un peu moins de 2 hommes pour 1 femme. La légère prédominance du syndrome néphrotique chez l'homme est parfaitement en accord avec les données habituelles.

Si l'on considère l'étude de l'étiologie en fonction du sexe, il est facile de se rendre compte qu'il n'existe aucune circonstance étiologique propre à l'un ou l'autre sexe (tableau 6).

TABLEAU 6

	Hommes	Femmes
S.N. primitif	81	49
Diabète	4	6
Amylose	23	9
N. interstitielle	4	5
Divers	11	8

L'âge : l'âge de nos malades s'étale de 15 à 82 ans. La figure 2 permet d'apprécier la fréquence du syndrome néphrotique en fonction de l'âge. Si la néphrose peut survenir à tout âge, le maximum de fréquence semble se situer

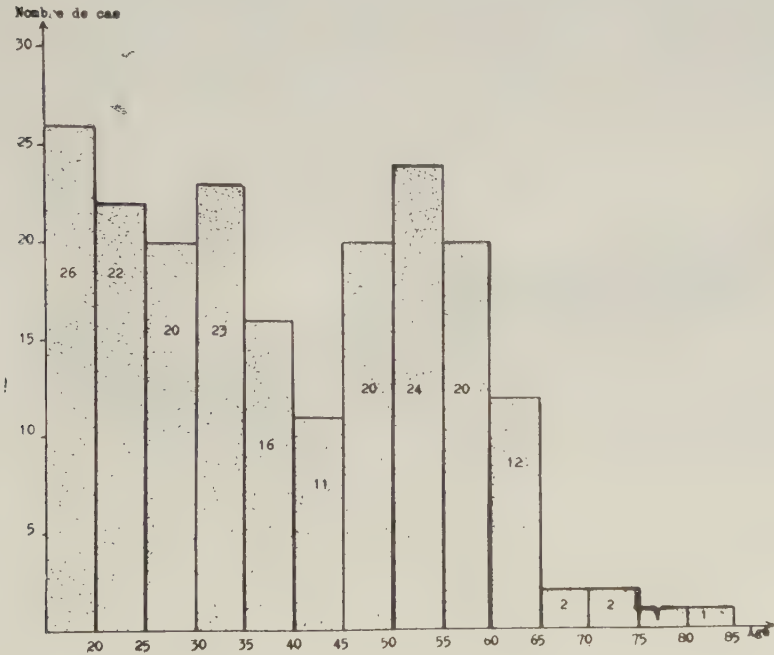


FIG. 2.

entre 15 et 35 ans, et entre 46 et 60 ans. Notons cependant que chez 18 malades, le syndrome néphrotique apparaissait après 60 ans.

TABLEAU 6 bis

Age	Syndrome Néphrotique primitif	Diabète	Amylose	Néphrite interstitielle	Divers
15 à 20	20		1		5
21 à 25	18		2	1	1
26 à 30	17		2		1
31 à 35	14		2	2	5
36 à 40	14		1		1
41 à 45	5		3	2	1
46 à 50	10	1	7	1	1
51 à 55	17	3	3		1
56 à 60	8	4	7		1
61 à 65	7	1	3	1	
66 à 70			1		1
71 à 75		1			1
76 à 80				1	
81 à 85				1	

L'étude de l'étiologie en fonction de l'âge permet les remarques suivantes (tableau 6 bis):

entre 15 et 35 ans, la grande majorité des syndromes néphrotiques sont primitifs;

entre 45 et 65 ans, par contre, le syndrome néphrotique traduit très souvent l'existence d'une amylose, d'une diabète ou d'une néphrite interstitielle. La néphrose primitive cependant reste fréquente.

Ainsi, de même que l'on a voulu, sur le plan étiologique, opposer le syndrome néphrotique de l'enfant à celui de l'adulte, il ne nous paraît pas impossible d'opposer le syndrome néphrotique de l'adulte jeune à celui du sujet âgé.

Précisons enfin que, chez le sujet de plus de 65 ans, le syndrome néphrotique paraît toujours secondaire.

Etude analytique des circonstances d'apparition

LES SYNDROMES NÉPHROTIQUES PRIMITIFS (130 observations)

Les syndromes néphrotiques idiopathiques (60 observations)

L'apparition de ce type de néphrose n'est habituellement précédée d'aucune manifestation pathologique particulière.

Chez 46 de ces 60 malades, le syndrome néphrotique survenait sans raison apparente: aucun antécédent précis, proche ou éloigné, ne pouvait être raisonnablement incriminé. Précisons notamment que rien ne permettait de faire supposer l'existence d'un état allergique quelconque, et que jamais la moindre éosinophilie n'a pu être constatée.

Dans les quatorze observations restantes, l'interrogatoire, par contre, mettait en évidence un certain nombre de faits dont la responsabilité pouvait être discutée.

Chez 5 de ces malades, on relevait l'existence d'une infection aiguë des voies respiratoires supérieures (laryn-

gite, pharyngite, pharyngotrachéite...) datant de plus de 2 mois et de moins de 6 mois.

Chez 4 malades, une infection aiguë des voies respiratoires supérieures ne précédait que de quelques jours l'installation du syndrome néphrotique.

Dans 3 autres observations, la néphrose apparaissait quelques mois après une grossesse s'étant déroulée normalement, et sans qu'à aucun moment n'ait pu être constatée la moindre protéinurie. Un interrogatoire minutieux, par ailleurs, ne permettait pas de retrouver un argument quelconque autorisant à évoquer une atteinte rénale antérieure. La survenue de ce syndrome néphrotique, nettement en dehors de la période gravidique, ne semble pas permettre le classement de ces 3 observations dans le cadre des néphropathies gravidiques proprement dites. Signalons enfin que chez ces 3 malades, la biopsie rénale objectivait des lésions typiques de glomérulite « membraneuse ».

Dans une autre observation, c'est après la régression quasi totale d'un syndrome de Guillain et Barré qu'apparaissaient protéinurie massive et œdèmes volumineux.

Il nous est impossible de dire s'il existe un rapport quelconque entre ces affections ou s'il ne s'agit que d'une simple coïncidence. Précisons qu'à notre connaissance, l'association syndrome néphrotique - syndrome de Guillain et Barré n'a jamais été signalée dans la littérature.

Chez le dernier de ces 14 malades enfin, la néphrose survenait brutalement, quelques jours après un bain prolongé en eau froide, sans qu'aucun autre argument étiologique puisse être invoqué.

*Les syndromes néphrotiques
au cours de l'évolution d'une glomérulonéphrite chronique
(55 observations)*

Il s'agit là de syndromes néphrotiques dont la classification est peut-être discutable. Aucun fait précis ne permet cependant de les séparer du groupe des glomérulonéphrites

chroniques post-infectieuses et de les intégrer dans le cadre encore très flou du syndrome néphrotique autonome. Ces néphroses qui, cliniquement, sont de type mixte, paraissent bien devoir être considérées comme symptomatiques d'une atteinte rénale ayant évolué antérieurement sans syndrome néphrotique.

L'histoire, chez ces 55 malades, était en effet très évocatrice. L'interrogatoire permettait de toujours retrouver soit des signes francs de glomérulonéphrite aiguë ayant succédé à un épisode streptococcique aigu des voies aériennes supérieures, soit l'existence d'une albuminurie isolée, modérée, constatée à plusieurs reprises bien avant l'apparition de la néphrose.

Par ailleurs, l'examen histologique, lorsqu'il a pu être réalisé, montrait toujours des lésions de sclérose glomérulaire plus ou moins accentuée. Ce fait ne saurait toutefois constituer un argument de grande valeur, puisque ce type d'atteinte glomérulaire peut parfaitement être rencontré en cas de néphrose idiopathique vieillie.

*Les syndromes chroniques
apparaissant au cours de l'évolution
d'une glomérulonéphrite subaiguë
(15 observations)*

Le même problème nosologique se pose pour les malades rangés dans cette catégorie. Sur le seul plan anatomopathologique, la découverte d'une glomérulonéphrite proliférative ne représente pas une preuve suffisante. Le syndrome néphrotique idiopathique peut très bien, d'emblée, être la traduction d'images histologiques de ce type.

Précisons toutefois que, chez les 15 malades de ce groupe, le syndrome néphrotique apparaissait dans les suites immédiates d'une glomérulonéphrite aiguë ayant évolué rapidement vers un stade subaigu. La nature streptococcique de l'atteinte rénale ne semblait faire aucun doute; chez

tous ces malades, d'ailleurs, l'atteinte glomérulaire avait été précédée quelques jours auparavant d'une angine rouge streptococcique typique.

LES SYNDROMES NÉPHROTIQUES SECONDAIRES
(70 cas)

Les syndromes néphrotiques au cours de l'amylose

Si l'on en croit notre statistique, la responsabilité de l'amylose dans l'apparition de la néphrose de l'adulte semble très lourde, puisque nous avons pu en réunir 32 observations (soit 16 p. 100 du total des cas). La fréquence de ce syndrome néphrotique amyloïde constitue cependant une certaine surprise et va nettement à l'encontre de l'opinion des auteurs américains (METCOFF notamment) qui le considèrent comme très rare et faisant presque partie de l'histoire.

Quatre seulement de ces 32 syndromes néphrotiques semblent être la conséquence d'une amylose primitive.

Parmi les autres :

15 étaient à rattacher à une tuberculose d'évolution prolongée :

tuberculose pulmonaire	12 cas
tuberculose osseuse	2 cas
tuberculose urogénitale	1 cas

4 étaient la conséquence de maladies bronchiques chroniques :

dilatation des bronches	2 cas
bronchites chroniques	2 cas

4 survenaient au cours de l'évolution de suppurations chroniques :

suppurations pleurales	2 cas
ostéomyélite	2 cas

4 apparaissaient au cours d'une maladie cancéreuse d'évolution lente :

cancer de l'utérus	1 cas
cancer de la prostate	1 cas
cancer de l'estomac	1 cas
cancer du poumon	1 cas

Le dernier cas venait compliquer une polyarthrite chronique évolutive.

Précisons que le diagnostic d'amylose pouvait être affirmé dans 22 de ces observations grâce à une biopsie rénale. Dans 3 autres cas, la réalité de l'amylose était confirmée par une épreuve au rouge Congo. Chez les 7 malades restants, le diagnostic de très grande probabilité ne reposait que sur des données cliniques et anamnestiques.

Les syndromes néphrotiques au cours du diabète
(10 cas)

Liés à une atteinte glomérulaire particulière et quasi spécifique, la relative fréquence de ces syndromes néphrotiques est admise sans conteste. Pour se faire une idée de leurs modalités d'apparition, il est nécessaire d'envisager l'étude d'un certain nombre de facteurs tels que l'ancienneté du diabète, son mode de tolérance et la nature du traitement prescrit.

Ancienneté du diabète :

diabète connu depuis moins de 5 ans ..	2 cas
diabète connu depuis plus de 5 ans et moins de 10 ans	3 cas
diabète connu depuis plus de 10 ans ...	4 cas
durée d'évolution inconnue	1 cas

Précisons par ailleurs que sur ces 10 observations, l'âge moyen est de 58 ans (de 47 à 72) au moment de l'apparition du syndrome néphrotique.

Tolérance du diabète:

diabète sévère ayant donné lieu à un coma acidotique	1 cas
diabète pléthorique	9 cas
complications dégénératives multiples ..	10 cas

Mode de traitement:

sulfamides hypoglycémiants	4 cas
traitement insulinique	5 cas
aucun traitement	1 cas

Si l'on en croit l'étude de ces quelques cas, le syndrome néphrotique n'est pas le fait des diabètes graves. Il survient essentiellement chez le diabétique pléthorique souffrant déjà d'autres complications dégénératives (rétinopathie, neuropathies diverses, coronarite, artérite, etc...). L'ancienneté du diabète semble revêtir une importance particulière; après 10 ans d'évolution, le syndrome néphrotique existerait chez un diabétique sur 5 (KEEDING et coll.). La qualité de l'équilibre thérapeutique fait l'objet, par contre, d'opinions divergentes: la néphrose peut parfaitement survenir chez un malade porteur d'un diabète rigoureusement équilibré (DAYSOG et coll.).

*Le syndrome néphrotique
au cours des maladies de système*

Le lupus érythémateux disséminé. — Depuis l'excellente monographie de MUEHRCKE (1957), l'attention a été particulièrement attirée sur cette circonstance étiologique qui semble représenter une cause non négligeable de syndrome néphrotique de l'adulte. C'est ainsi que dans la série publiée par KARK et coll., cette collagénose en est responsable dans 19 p. 100 des cas (17 cas sur 98).

Dans le cadre de la néphropathie lupique, d'autre part, l'incidence de la néphrose paraît particulièrement fréquente. Pour SIGUIER, elle est présente dans 17 p. 100 des

cas ; pour MUEHRCKE et coll., dans 50 p. 100 des cas ; pour SLAMA, RUEFF et CROSNIER, dans 66 p. 100 des cas. MUEHRCKE écrivait d'ailleurs à ce propos : « Tout lupique, s'il vivait assez longtemps, présenterait tôt ou tard un syndrome néphrotique. »

Notre série ne confirme pas la fréquence de cette circonstance étiologique, puisque seuls 3 cas ont pu être réunis sur un total de 200 malades. Dans ces 3 cas, le syndrome néphrotique survenait alors que le diagnostic de lupus avait pu être affirmé antérieurement.

Le purpura rhumatoïde. — Il s'agit là certainement d'une circonstance étiologique très rarement rencontrée en cas de néphrose de l'adulte, bien qu'il s'agisse d'un mode d'expression non exceptionnel de la néphropathie du purpura de Schönlein-Henoch. Nous n'avons pu en observer qu'un seul cas ; il concernait un jeune garçon de 16 ans chez lequel la néphrose s'accompagnait d'emblée de signes d'insuffisance rénale. C'est au cours de l'évolution de ce syndrome néphrotique qu'est apparue la seule crise douloureuse abdominale que nous avons pu observer chez les malades de notre série.

Dans le cadre des autres maladies de système, l'apparition d'une néphrose reste une éventualité rarissime. Nous n'en possédons aucune observation. Elle a cependant été signalée au cours de la périartérite noueuse (MILLER et coll.), ainsi qu'au cours de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann (ETIENNE-MARTIN), de la maladie périodique (MAMOU et coll.), et de la polyarthrite chronique évolutive. Dans le cadre de ces deux dernières maladies, la néphrose est d'ailleurs pratiquement toujours la conséquence d'une amylose.

Le syndrome néphrotique au cours des hémopathies

Parmi les trois seuls cas qu'il nous a été donné d'observer, la maladie de Hodgkin paraissait responsable de la néphrose chez deux malades, la maladie de Kahler chez un malade.

Depuis les travaux de DE SÈZE, Mlle GAUTHIER-VILARS et de BRUX, les manifestations rénales du myélome multiple ont suscité de nombreuses études.

Dans le cadre de la néphropathie kahlérienne, toutefois, le syndrome néphrotique ne représente qu'une éventualité assez exceptionnelle. Il est certain cependant qu'aux classiques lésions interstitielles et tubulaires du rein myélomateux se surajoutent parfois les lésions glomérulaires à type de sclérose glomérulaire diffuse ou de simple épaississement de la paroi capillaire, qui rendent assez compréhensible l'apparition d'une néphrose.

Précisons qu'à notre connaissance, il n'existe pas encore d'études histologiques du glomérule kahlérien en microscopie électronique.

En ce qui concerne la maladie de Hodgkin, rien ne nous permet de penser qu'il puisse exister des lésions glomérulaires spécifiques, et la survenue du syndrome néphrotique est habituellement attribuée à une amylose rénale (SHERMAN).

Dans nos deux observations, toutefois, la recherche systématique de l'amylose s'est révélée négative. Chez un de ces malades, la ponction biopsie de rein percutanée montrait d'ailleurs un rein normal.

Le syndrome néphrotique mécanique

La thrombose des veines rénales. — Eventualité rare, mais reconnue depuis longtemps (RAYER, 1840), l'association thrombose veineuse rénale - syndrome néphrotique a suscité depuis une vingtaine d'années un assez grand nombre de travaux, parmi lesquels nous citerons en France ceux de PASTEUR-VALLERY-RADOT et coll., ceux de LÉGER et coll., de MILLIEZ et LAGRUE, de BATZEN-SCHLAGER et coll., ainsi que la très récente étude de HUMAIR: à l'étranger, rappelons l'excellente revue générale signée POLIAK, KARK, PIRANI, SHAFTER et MUEHRCKE.

D'étiologie variée, parfois même la conséquence et non la cause de la néphrose, cette thrombose peut se limiter

exclusivement aux veines rénales ; le plus souvent toutefois, elle est, chez l'adulte, secondaire à une thrombose cave. Qu'elle soit totale, intéressant la veine rénale et ses branches, ou partielle, la thrombose ne provoque pas obligatoirement l'apparition d'un syndrome néphrotique ; l'installation progressive de l'oblitération veineuse peut en effet permettre le développement d'une circulation collatérale de drainage compatible avec un fonctionnement rénal normal. Nous avons pu d'ailleurs observer un cas de ce genre chez un malade hospitalisé récemment à la Clinique cardiologique de notre Maître, M. le Professeur FAIVRE. Si la thrombose, par contre, est brutale et complète, le rein intéressé est fonctionnellement exclu et la néphrose ne peut évidemment se manifester. Dans certains cas enfin, la thrombose ne se traduit que par l'existence d'une protéinurie modérée sans hypoprotidémie (MILLIEZ).

Le mécanisme d'apparition du syndrome néphrotique est encore discuté, mais il est évident que l'hypertension veineuse en amont joue un rôle prépondérant. Selon HUMAIR, cette hypertension retentit d'abord sur le capillaire intertubulaire qui devient le siège d'une exsudation plasmatique provoquant une sclérose interstitielle, puis une atrophie tubulaire. Mais l'hypertension veineuse retentit également sur le capillaire glomérulaire par l'intermédiaire du système porte artériel et de l'artère efférente en induisant l'apparition d'une congestion glomérulaire. Ainsi, dans les cas de thrombose de la veine rénale, c'est encore à une anormale perméabilité du capillaire glomérulaire que l'on fait appel pour expliquer l'apparition de la néphrose et non pas uniquement à des lésions tubulaires, comme l'envisaageaient POLLAK et ses collaborateurs.

Le diagnostic étiologique de ce syndrome néphrotique est souvent assez délicat. La cavographie et la biopsie rénale fournissent les deux meilleurs arguments capables d'en suggérer l'existence. Rappelons toutefois la difficulté de l'interprétation des images fournies par la cavographie. Le débit sanguin important des veines rénales, la pression relativement élevée qui y règne, peuvent être générateurs,

chez le sujet indemne de toute thrombose, de fausses images d'oblitération. L'étude du temps veineux, après artériographie rénale, serait une méthode peut-être préférable.

Deux observations de thrombose veineuse rénale figurent dans notre série. Dans les 2 cas, c'est la mise en évidence dans les antécédents d'un traumatisme lombaire sévère qui a permis la première orientation diagnostique.

L'insuffisance cardiaque. — Chez 4 de nos malades, la néphrose est apparue au cours de l'évolution d'insuffisances cardiaques congestives d'étiologie variée :

- 2 cas de défaillance cardiaque au cours d'une cardioangiosclérose,
- 1 cas d'asystolie chez une mitrale,
- 1 cas d'asystolie chez un malade atteint d'une tétralogie de Fallot.

L'albuminurie est de constatation fréquente chez le cardiaque asystolique. Atteignant parfois des taux élevés (5 à 10 g/24 h), elle reste habituellement transitoire et ne permet pas le développement des principaux éléments du syndrome néphrotique. La raison de son apparition est généralement attribuée à l'existence d'un « rein cardiaque ».

Mais il est indiscutablement des cas, très rares il est vrai, où la protéinurie est massive et permanente; elle s'accompagne alors de tous les stigmates biologiques de la néphrose. THAYER, GLECKLER et HOLMES, dans une revue générale récente de la littérature, en dénombrent 15 observations. Doit-on alors considérer l'insuffisance cardiaque comme le véritable responsable du syndrome néphrotique?

Avec MUNK et coll., RIDDLE et coll., BURSTON et coll., nombreux sont les auteurs qui estiment que la néphrose est la conséquence directe, non pas de l'asystolie, mais de l'atteinte rénale toxique provoquée par l'abus des diurétiques mercuriels. Nos 4 malades avaient tous reçus, à un moment ou à un autre de l'évolution de leur cardiopathie, une ou plusieurs injections de « Novurit ». Chez aucun

d'entre eux cependant les doses prescrites n'étaient suffisamment importantes pour faire évoquer avec certitude une intoxication.

Pour BURAK et coll., par contre, la responsabilité de la défaillance cardiaque congestive ne peut être mise en doute. Le mécanisme d'apparition du syndrome néphrotique serait pour eux parfaitement superposable à celui invoqué pour expliquer la genèse de la néphrose en cas de thrombose veineuse rénale ou de péricardite constrictive. Là encore, l'hypertension veineuse provoque indirectement l'apparition d'une atrophie tubulaire et d'un état congestif glomérulaire.

DAVIDSON estime toutefois que chez le cardiaque, une déperdition protidique d'origine intestinale vient majorer l'hypoprotidémie déjà induite par l'anormale perméabilité glomérulaire.

Précisons par ailleurs que BURACK ne considère pas que chez l'asystolique, l'existence d'une néphrose représente une contrindication formelle à l'emploi des diurétiques mercuriels. COBLENTZ, LENÈGRE et coll. ont pu démontrer en effet que l'injection parentérale de tels diurétiques ne provoque nullement l'élévation de l'azotémie, l'élévation ou l'apparition de la protéinurie.

Signalons enfin que lorsque le syndrome néphrotique coexiste avec une cardiopathie congénitale, on peut se demander avec DRUMMOND si l'atteinte rénale ne peut être l'expression tardive d'une anomalie de l'embryogénèse.

Pour clore ce paragraphe consacré aux néphroses d'origine mécanique, signalons la très belle observation récemment publiée par GUBBAY et BEVERIDGE, où le syndrome néphrotique était la conséquence d'une thrombose incomplète de l'aorte abdominale, entraînant une diminution importante du flux rénal artériel.

Le syndrome néphrotique au cours des intoxications

L'intoxication par le mercure. — Notre série en comporte trois observations.

Le premier cas revêtait l'aspect d'une intoxication professionnelle et concernait un ouvrier qui, durant l'année précédant l'apparition de la néphrose, manipulait chaque jour des quantités importantes de mercure. Durant l'épisode néphrotique, l'élimination urinaire spontanée du toxique n'était que peu élevée (64 microgrammes/litre, chiffre maximum tolérable: 200 microgrammes/litre). Après épreuve au B.A.L., par contre, l'excrétion devenait massive: 860 microgrammes/litre.

Les deux autres cas apparaissaient comme la conséquence d'une intoxication médicamenteuse. L'un concernait un sujet âgé de 21 ans qui, depuis sa plus tendre enfance, prenait régulièrement 15 centigrammes de calomel par mois. La mesure de l'élimination urinaire du mercure donnait le chiffre énorme de 460 microgrammes/litre. L'autre cas survenait chez un malade en insuffisance cardiaque qui, depuis 2 ans, recevait régulièrement chaque semaine deux injections intraveineuses de « Novurit ».

Les manifestations rénales de l'intoxication mercurielle aiguë ou chronique sont connues depuis bien longtemps (KUSMAUL, 1861). L'apparition d'un syndrome néphrotique reste toutefois une éventualité assez exceptionnelle (on ne relève qu'une trentaine de cas dans la littérature): il n'est cependant guère possible de mettre en doute la responsabilité directe du toxique dans la genèse de cette néphrose dont la « guérison » coïncide souvent avec la disparition de l'excrétion urinaire du mercure. Rappelons d'ailleurs qu'une telle néphrose a pu être reproduite expérimentalement chez le Hamster doré par ZOLLINGER.

Une revue générale récente de KAZANTZIS et coll. souligne le caractère habituellement professionnel ou médicamenteux (diurétiques, mais aussi calomel, pâte dentifrice, amalgame dentaire, onguent gris) de cette intoxication responsable du syndrome néphrotique.

Le mécanisme physiopathologique en est encore assez mal connu. L'atteinte des cellules épithéliales du tube proximal avec inhibition enzymatique (perte de l'activité de la succinodéshydrogénase et de la phosphatase alcaline) est

indiscutable, mais ne suffit certainement pas à expliquer l'apparition de la néphrose. La réalité des lésions glomérulaires surajoutées, en général minimales, a pu être démontrée grâce à la biopsie rénale, et permet ainsi une interprétation plus satisfaisante de la protéinurie. Cette atteinte glomérulaire serait plus le fait d'un mécanisme immuno-allergique que d'une action toxique directe.

Les autres intoxications. — Chez deux de nos malades, la néphrose apparaissait au terme d'un traitement prolongé par des injections de bismuth, justifiées par l'existence d'une spécificité. La syphilis est elle-même considérée comme une cause possible de syndrome néphrotique (ROBINS). La responsabilité de l'intoxication par le bismuth semble cependant bien plus probable: le tableau clinique de la néphrose disparaissait en effet après cessation de cette thérapeutique. On retrouve d'ailleurs, dans la littérature, d'autres cas de syndromes néphrotiques attribués au bismuth chez des malades non spécifiques (malade de BEATTIE, chez lequel le traitement bismuthique aurait été prescrit en raison de l'existence d'une PCE et chez lequel le diagnostic d'amylose avait pu être écarté).

Chez un autre malade enfin, un traitement par les sels d'or paraissait être la cause du syndrome néphrotique. Une telle éventualité a été signalée depuis plusieurs années (WEISSENBACH et coll., 1936; PASTEUR-VALLÉRY-RADOT et coll., 1942).

Le syndrome néphrotique au cours des néphrites interstitielles

Il s'agit là d'une circonstance étiologique peu fréquente, dont l'authenticité même est souvent mise en doute. Ignorée par KARK et ses collaborateurs, ainsi que par la plupart des auteurs américains, niée par REUBI, la responsabilité éventuelle de la pyélonéphrite chronique semble par contre envisagée par un certain nombre de néphrologues (JIMENEZ-DIAZ, Mme BERTRAND-FONTAINE, LAGRUE).

Dans 9 de nos observations, ce diagnostic étiologique paraissait pouvoir être raisonnablement évoqué. Bien avant l'apparition du syndrome néphrotique, ces 9 malades étaient tous porteurs, en effet, d'une infection urinaire chronique, sévère, rebelle à la thérapeutique. Précisons que chez l'un de ces patients, la pyélonéphrite était la conséquence d'une lithiasé rénale, chez un autre l'infection urinaire semblait être entretenue par l'existence d'une malformation du bas-appareil.

Une biopsie rénale a pu être réalisée chez 7 de ces malades. Trois fois, les lésions interstitielles résumaient les seules lésions appréciables au microscope ordinaire. Chez les 4 autres malades, bien que prédominantes, les lésions de l'interstitium étaient associées :

- dans 2 cas à une néphroangiosclérose,
- dans 1 cas à une glomérulosclérose diffuse,
- dans 1 cas à une glomérulite « membraneuse ».

Mentionnons enfin que dans le cas du malade où la néphrose était apparue au cours de l'évolution d'une lithiasé rénale, l'intervention chirurgicale permettait l'obtention d'une rémission durable.

Si l'aspect clinique et biologique de ce syndrome néphrotique n'offre que peu de particularités, il faut toutefois noter son caractère généralement peu intense et son association fréquente à une hypertension artérielle, son mécanisme physiopathologique reste assez mal connu. Les lésions interstitielles sont certainement insuffisantes pour expliquer la protéinurie et il est logique de penser qu'elles coexistent toujours avec une atteinte glomérulaire, même lorsque le microscope ordinaire est incapable de l'affirmer. Mais peut-on considérer la lésion du glomérule comme la conséquence de l'infiltration interstitielle ?

Rappelons que pour beaucoup, les lésions de néphrite interstitielle, fréquemment rencontrées, ne sont que la conséquence du syndrome néphrotique qui prédispose sans aucun doute à l'infection urinaire chronique.

Conclusion

Les faits importants qui se dégagent de cette enquête étiologique réalisée chez 200 malades peuvent se résumer de la manière suivante :

1. Fréquence énorme du syndrome néphrotique primitif, que confirment d'ailleurs la plupart des grandes statistiques actuelles. Dans notre série, c'est chez 130 malades, soit 65 p. 100 des cas, que se rencontre ce type de néphrose.

Au sein de ce groupe dont l'autonomie est discutable, peuvent être isolés 60 syndromes néphrotiques purs survenant chez des malades dépourvus de tout antécédent rénal connu ou décelable par les investigations habituelles. Ce type de néphrose semble correspondre à l'ancienne néphrose lipoïdique.

2. Responsabilité accablante de l'amylose dans l'étiologie du syndrome néphrotique secondaire, puisqu'elle a pu être incriminée dans 32 des 70 cas que nous avons pu étudier. Le diabète apparaît comme le deuxième grand pourvoyeur de néphroses secondaires. Il n'a pu être retrouvé cependant que chez 10 malades seulement (5 p. 100 du total des cas).
 3. Grande variété des autres affections extra-rénales susceptibles de donner lieu à un syndrome néphrotique. Mais ce grand nombre de maladies causales n'a d'égal que le caractère exceptionnel de leur incidence.
 4. Le syndrome néphrotique peut apparaître à tout âge. Avant 35 ans, il est presque toujours primitif. Après 50 ans, il est habituellement secondaire à une maladie extra-rénale, le plus souvent dégénérative.
-

Étude clinique et biologique

Habituellement défini comme une entité clinique et biologique associant œdèmes volumineux, protéinurie importante et désordres humoraux particuliers à type d'hypoprotidémie, d'hyperlipémie et d'hypercholestérolémie, le syndrome néphrotique possède somme toute des limites assez vagues et mal précisées. Qu'il puisse s'enrichir, en fonction de la circonstance étiologique déterminante, de toute une série de manifestations secondaires ne fait qu'accentuer son manque de personnalité.

En s'appuyant sur un nombre important d'observations, cette étude aura pour but, après une analyse critique des principaux signes cliniques et biologiques, une tentative de définition du syndrome néphrotique type pouvant s'adapter à toutes les variétés étiologiques. En dehors des cas, en effet, où la symptomatologie se présente sous une forme majeure, le diagnostic de syndrome néphrotique ne repose souvent que sur une impression d'ensemble, tant sont mal précisées les valeurs des critères autorisant à affirmer ou à infirmer la réalité de la néphrose.

LES MODES DE DEBUT

Le syndrome néphrotique peut se constituer suivant diverses modalités.

Chez 136 malades, soit dans 68 p. 100 des cas, l'œdème est le premier signe qui attire l'attention, celui qui motive la consultation médicale.

Habituellement, il infiltre alors les tissus sous-cutanés d'une manière lentement progressive, pour atteindre son état d'extension maximum en une ou plusieurs semaines.

Dans certains cas bien moins fréquents, le syndrome œdémateux s'installe brutalement: il peut en effet se développer avec une rapidité surprenante; soufflant littéralement le malade en quelques jours, en moins de 24 heures parfois. C'est ainsi qu'un de nos patients a pu gagner onze kilos en moins de 48 heures.

Plus rarement, chez 64 malades, soit 32 p. 100 des cas, c'est la découverte fortuite d'une protéinurie isolée d'intensité variable qui va annoncer le syndrome néphrotique. Elle peut précéder l'installation de l'œdème de plusieurs semaines, voire même de plusieurs mois. Dans certains cas d'ailleurs, elle ne s'accompagnera jamais d'œdèmes et le syndrome néphrotique restera purement biologique.

LE SYNDROME CLINIQUE EN POUSSEE EVOLUTIVE

Le syndrome œdémateux

L'ŒDÈME SOUS-CUTANÉ

Nous en avons bien entendu retrouvé les caractères habituels: œdème blanc, mou, gardant de profonds godets, variable avec la position. Son association possible et relativement fréquente à des éléments de folliculite, son caractère parfois légèrement douloureux, en complètent la définition.

Le degré d'extension de cet œdème peut varier d'un jour à l'autre. Suivant son importance, plusieurs tableaux cliniques différents peuvent être réalisés:

Tantôt il ne s'agit que d'une infiltration œdémateuse très discrète, limitée aux malléoles ou à la région sous-orbitaire (38 observations).

Il s'étend souvent à tout le membre inférieur, envahissant la racine des cuisses, mais respectant la paroi abdominale et les organes génitaux (95 observations).

Il peut enfin être généralisé, réalisant un aspect grotesque, déformant le cou et le visage au point de rendre le malade méconnaissable, même à ses proches, et créant un certain sentiment d'angoisse bien compréhensible (47 observations).

Ainsi, syndrome néphrotique en période évolutive ne signifie pas toujours infiltration œdémateuse massive et généralisée. Ce tableau clinique ne se rencontre finalement que dans moins d'un cas sur 4.

TABLEAU 7

	Total des cas	Oedèmes Généralisés		Oedèmes vol M.I.		O. discrets prétibial et périorbitaire		Absence d'oedème	
		CAS	%	CAS	%	CAS	%	CAS	%
SYNDROME NEPHROTIQUE PRIMITIF	130	27	20	68	53	25	19	10	8
SYNDROME NEPHROTIQUE AU COURS D'AMYLOSE	32	5	16	12	38	7	21	8	25
SYNDROME NEPHROTIQUE AU COURS DU DIABETE	10	3	30	1	10	5	50	1	10
SYNDROME NEPHROTIQUE AU COURS DE NEPHRITE INTERSTITIELLE	9	3	33	5	56	1	11	0	0
SYNDROME NEPHROTIQUE AU COURS D'AFFECTIONS VARIEES	19	9	47	9	47	0	0	1	6
TOTAL	200	47	23,5	95	45,5	38	19	20	10

Les différents aspects de l'œdème étudiés chez 200 malades.

Le tableau 7 résume les différents aspects de l'œdème en fonction de l'étiologie. Statistiquement, il ne semble pas que l'une ou l'autre des circonstances déterminantes de la néphrose puisse s'accompagner d'un type particulier d'infil-

tration œdémateuse. La proportion des 4 types d'œdème reste sensiblement la même, quelle que soit l'étiologie considérée. A noter cependant qu'en cas de syndrome néphrotique survenant au cours d'une amylose, l'œdème demeure discret, voire même absent chez presque la moitié des malades.

L'ŒDÈME DES SÉREUSES

Relativement fréquent, il coexiste toujours avec des œdèmes généralisés, réalisant alors le tableau classique d'anasarque.

Théoriquement, toutes les séreuses peuvent être le siège d'épanchements; mais les plus souvent intéressés sont indiscutablement la séreuse péritonéale et la plèvre (l'épanchement est alors presque toujours bilatéral). L'épanchement péricardique est exceptionnel.

La coexistence de plusieurs de ces épanchements est habituelle. Parmi les 47 malades porteurs d'œdème des séreuses, 36 avaient un double épanchement pleural et ascitique. Dans 7 observations, l'ascite apparaissait isolée, dans 4 observations, seule la plèvre était intéressée. Parmi les 200 malades étudiés, aucun signe d'épanchement péricardique n'a pu être constaté.

Les épanchements ne présentent habituellement aucun caractère spécial de gravité. Leurs variations d'abondance sont, en général, parallèles à celle des œdèmes sous-cutanés. Seule l'apparition, assez exceptionnelle, de phénomènes mécaniques (respiratoires surtout) doit faire envisager leur évacuation d'urgence.

A la ponction, le liquide est habituellement clair; parfois, il est lactescent; plus rarement, il est limpide, eau de roche, semblable au liquide céphalo-rachidien (ABEL). Son analyse chimique révèle sa pauvreté en protides (moins de 2 g/litre), ainsi qu'en lipides, ce qui rend d'ailleurs délicate l'interprétation de la lactescence parfois notée. Son contenu cellulaire demeure également pauvre; seuls peuvent être remarqués quelques lymphocytes et quelques hématies.

L'ŒDÈME VISCÉRAL

Il est rencontré beaucoup plus rarement. L'œdème cérébral, de constatation exceptionnelle, serait d'ailleurs plutôt la conséquence du traitement corticoïde (HOOFT et Van ACKER). L'œdème pancréatique, difficile à affirmer, pourrait, pour PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, être à l'origine de certaines crises douloureuses abdominales. Ces deux types d'œdème viscéral n'ont été constatés chez aucun des malades de la série étudiée.

L'œdème pharyngo-laryngé est sûrement moins inhabituel. Modéré, il explique cette raucité particulière de la voix, parfois notée chez nos néphrotiques; intense, il peut donner lieu à des accidents asphyxiques aigus, nécessitant une trachéotomie d'urgence. Un accident de ce type n'a pu être observé que chez un seul de nos malades.

L'ABSENCE D'ŒDÈMES, LES FORMES SÈCHES

Cette étude de l'infiltration œdémateuse ne peut se terminer sans évoquer l'existence de syndromes néphrotiques anœdémateux. Certains malades, en effet, voient leur affection évoluer sans qu'à aucun moment ne se manifeste la moindre tendance à l'œdème, du moins reconnaissable cliniquement. Cette absence d'infiltration sous-cutanée reste peut-être discutable et nécessiterait, pour être affirmée sans conteste possible, la surveillance précise et journalière de la courbe de poids.

Quoi qu'il en soit, l'existence de ces « néphroses sèches » est bien classique. L'étude de notre série vient en confirmer la réalité, ainsi que la fréquence relative, puisque chez 20 malades, soit dans 10 p. 100 des cas, le syndrome néphrotique se résumait à des signes urinaires et humoraux, souvent très accentués. L'examen du tableau 8 permet en effet de se rendre compte que l'hypoprotidémie était toujours assez marquée: chez 6 de ces malades, elle restait en poussée évolutive égale ou inférieure à 50 g/litre. L'hypercholestérolémie (chiffre moyen: 2,90 g/litre) et l'hyperlipémie (chiffre moyen: 11,5 g) demeuraient par contre assez modérées.

NOM	AGE	ETIOL.	ALB. g/24h	PT g/l.	ALB %	α_2	β	γ	CHOL g/l	LIP. g/l	HÉMAT. g/l	URÉE g/l	T.A.	ANAPATH.	EVOL. ^{1on}
Abi...♂	19	SNI	5-10	60	46	14	14	22	2,5	13	500	0,3	12-8	Gl. membraneuse	Rémission
Bib...♂	27	SNI	5-20	54	3	17	17	3	3,5	10	200	0,3	10-7	Gl. épithéliale	Rémission
Bou...♂	25	AMY	5-10	60	3	17	17	3	3,3	12	5 000	0,2	13-7	-	Rémission
Del...♂	70	AMY	5-10	60	3	17	17	1	2,8	13	1 000		15-8	Amylose	Décès
Fav...♀	51	AMY	5-10	50	48	29	13	3	2,8	-	500	0,4	-	Amylose	Chronique
Fus...♀	44	AMY	20-30	52	-	-	-	-	2,7	6	500	0,3	13-8	-	Chronique
Ger...♀	17	LED	5-10	52	40	18	13	25	1,5	12	300 000	0,5	10-6	Lupus E.D.	?
Gir...♀	26	SNI	5-20	54	56	15	12	10	2,5	-	1 500	0,3	13-9	Gl. lobulaire	Chronique
Hil...♀	22	SNI	5-10	60	47	15	14	19	3	16	15 000	0,2	12-8	Rein normal	Rémission
Ice...♂	22	AMY	10-20	59	44	21	21	17	2,5	11,5	800	0,4	11-8	Amylose	Chronique
Lou...♂	55	K.W.	5	60	43	12	26	15	3	-	150 000	0,6	18-9	K.W.	Chronique
Mar...♀	20	SNI	10	60	3	17	17	1	3,1	10	50 000	0,3	15-10	-	Chronique
Mar...♂	28	AMY	5-10	60	36	18	18	26	3	-	60 000	0,7	9-7	Amylose	I.R.
Min...♂	29	SNI	5-10	53	-	-	-	-	3,8	11	25 000	1	17-10	Sclérose glom. st	I.R.
Mir...♂	46	AMY	5-10	44	38	23	20	15	3,1	9,1	300	0,3	12-7	Amylose	I.R.
Mro...♂	20	SNI	15	50	-	-	-	-	2,6	7,8	500	0,6	14-10	Sclérose glom.	I.R.
Pet...♂	17	SNI	10	47	-	-	-	-	2,7	12	200 000	0,3	14-8	-	Chronique
Sau...♀	40	SNI	15-30	50	19	24	24	30	3,6	16	1 000	0,6	14-9	Sclérose glom. st	I.R.
Sen...♀	58	SNI	10	32	38	21	17	10	6	16	300 000	0,7	24-12	-	I.R.
Tor...♀ ₉	42	AMY	5-10	59	41	15	17	25	1,3	-	500	0,4	-	Amylose	Chronique

Les néphroses sèches - 20 observations.

Il est intéressant de noter, par ailleurs, que 8 de ces 20 néphrotiques sans œdème étaient atteints d'amylose (25 p. 100 des cas de syndromes néphrotiques amyloïdes), ce qui semble conférer à cette circonstance étiologique un cachet clinique assez particulier. Insistons d'autre part sur l'évolution souvent chronique de ces néphroses sèches (40 p. 100 des cas).

Précisons que la possibilité de syndromes néphrotiques anœdémateux n'a rien de paradoxal. L'hypoprotéïnémie ne suffit pas à expliquer l'œdème de la néphrose dont la pathogénie, en dehors de la diminution de la pression oncotique, fait appel à bien d'autres facteurs: perturbations de l'élimination rénale de l'eau et des électrolytes, déséquilibres hormonaux avec hyperaldostéronisme secondaire et hyper-sécrétion d'hormone antidiurétique, et peut-être hyperperméabilité capillaire globale, dont l'excessive perméabilité glomérulaire ne représenterait qu'un aspect.

La tension artérielle

Son étude systématique ne présente d'intérêt qu'en fonction de l'étiologie (tableau 9). Elle demeure pratiquement

TABLEAU 9

T. A.	< 15	15-20	> 20
	—	—	—
<i>Syndrome néphrotique primitif:</i>			
Syndrome néphrotique idiopathique	52	3	0
Syndrome néphrotique au cours glomérulo-néphrite chronique	20	22	6
Syndrome néphrotique au cours glomérulo-néphrite subaiguë	9	4	0
<i>Syndrome néphrotique secondaire:</i>			
Syndrome néphrotique au cours de l'amylose.	15	1	1
Syndrome néphrotique au cours du diabète ..	0	8	2
Syndrome néphrotique au cours néphrite interstitielle	3	3	1
Syndrome néphrotique au cours affections diverses	11	3	0
TOTAUX	110	44	10

La tension artérielle maxima au cours de différentes étiologies de syndrome néphrologique.

toujours normale en cas de syndrome néphrotique primitif idiopathique (TA max. égale ou inférieure à 15 chez 52 des 55 malades de ce groupe). Lorsque le syndrome néphrotique survient chez un malade déjà porteur d'une atteinte glomérulaire chronique ou subaiguë, l'hypertension est rencontrée dans la moitié des cas environ, ce qui ne saurait étonner.

Parmi les syndromes néphrotiques secondaires, l'hypertension est de règle en cas de diabète. Il est intéressant de noter, par contre, que dans le cadre de l'amylose, les chiffres tensionnels maxima, malgré l'âge souvent avancé des malades, restent généralement inférieurs ou égaux à 15 (15 malades sur 17). Cette absence habituelle d'hypertension en cas de syndrome néphrotique amyloïde ne fait d'ailleurs que confirmer les constatations antérieures de REUBI et de MILLIEZ et collaborateurs.

Dans un tout autre domaine, signalons qu'une hypertension préexistante ne semble pas aggravée par l'apparition d'un syndrome néphrotique. DEROW fait cependant état d'un cas d'hypertension auparavant bien tolérée, ayant évolué rapidement sur un mode malin, après l'apparition d'une néphrose.

Précisons enfin que la notion classique d'une hypertension transitoire modérée apparaissant lors de l'installation du syndrome néphrotique n'a pu être vérifiée.

Les signes oculaires

En dehors d'une pâleur rétinienne, à vrai dire rarement rencontrée (8 cas), l'examen du fond d'œil ne présente généralement aucune altération caractéristique. Le fond d'œil, en effet, reste habituellement normal en cas de syndrome néphrotique évoluant sans hypertension. Des signes de rétinopathie vasculaire à ses différents stades sont évidemment notés en cas d'athéromatose diffuse et d'hypertension systémique.

L'examen du fond d'œil et l'appréciation de la tension artérielle rétinienne permettent parfois de mettre en évi-

dence un phénomène assez particulier, connu sous le nom de courant granuleux pathologique de la veine rétinienne. Décrit pour la première fois par BAILLART dans son ouvrage sur la circulation rétinienne, l'étude de ce courant granuleux fut reprise par la suite par FRITZ. Il s'agit d'un aspect « granuleux » de la circulation dans la veine rétinienne, qui peut être visible chez le sujet normal lorsque le globe oculaire subit une pression immédiatement inférieure à la tension artérielle rétinienne maxima. Cet aspect est par contre pathologique lorsqu'il est constaté alors que la pression exercée sur le globe oculaire est égale ou inférieure à la tension artérielle rétinienne minima.

Recherchée chez 3 malades, l'existence de ce courant granuleux a pu être mise en évidence chez l'un d'entre eux. Equivalent possible du phénomène de « sludge » observé dans certaines conditions expérimentales, sa signification demeure assez mystérieuse. Il semble bien, toutefois, que l'hyperlipémie joue un rôle non négligeable dans son apparition, de même d'ailleurs que les perturbations protidiques.

Mentionnons enfin, pour clore ce paragraphe, l'existence possible, signalée par NAFFAH dans sa thèse, de plages jaunâtres très brillantes observées au niveau du vitré postérieur, et dont l'origine cholestérolique peut être envisagée.

Les signes généraux

Généralement peu marqués, ils passent au deuxième plan du tableau clinique.

La pâleur habituelle trouve son origine dans l'infiltration œdémateuse elle-même, ainsi que dans une anémie modérée fréquemment rencontrée (35 p. 100 des cas). Cette anémie peut résulter d'un certain degré de dépression médullaire; l'augmentation de l'élimination urinaire du fer lié à la sidérophiline d'autre part, possède vraisemblablement une certaine part de responsabilité.

Une éosinophilie franche, argument pathogénique important en faveur de la théorie qui veut faire de la

néphrose primitive la conséquence d'un processus allergique, microbien ou non, ne fut que bien rarement notée chez nos malades (9 cas sur 130).

Signalons par ailleurs la possibilité d'une hépatomégalie modérée, à vrai dire très rarement rencontrée.

Une asthénie confinant parfois à l'hébétude est souvent observée. Elle s'accompagne volontiers d'inappétence, d'une soif accrue et de petits troubles digestifs faits surtout de diarrhée. La courbe de température peut objectiver un fébricule persistant que n'explique aucun syndrome infectieux apparent.

Le retentissement cardio-vasculaire de la néphrose est habituellement discret. En dehors des cas où existe une hypertension permanente, la silhouette cardiaque reste normale. L'électrocardiogramme par contre, en l'absence de toute atteinte coronarienne clinique, peut objectiver des anomalies de la repolarisation caractérisées par la présence d'ondes T négatives pouvant être visibles dans toutes les dérivations. Ces anomalies disparaissent habituellement durant les périodes de rémission. Leur interprétation reste hypothétique: troubles électrolytiques? Insuffisance d'irrigation? Signalons que DEROW a pu observer chez un jeune néphrotique l'apparition brutale d'un infarctus du myocarde typique. Les perturbations du métabolisme lipidique de la néphrose permettent-elles d'envisager un développement précoce de l'athéromatose coronarienne? Cela semble assez peu probable, puisque chez le néphrotique, la surcharge lipidique reste essentiellement vasculaire et non pas tissulaire.

Parmi les signes endocriniens, les manifestations cliniques de dysfonctionnement thyroïdien ne sont que bien rarement observées. Le métabolisme de base reste habituellement normal ou très discrètement abaissé. Les épreuves de fixation d'iode radioactif, par contre, démontrent fréquemment l'existence d'une hyperfixation thyroïdienne, conséquence de la fuite urinaire de l'iode lié aux protéines. Au bout d'un certain temps d'évolution, d'autre part, il n'est pas exceptionnel de constater l'apparition de troubles

génitaux : irrégularités menstruelles, puis aménorrhée chez la femme, impuissance chez l'homme.

Des troubles caractériels mineurs, à type d'anxiété, d'irritabilité, d'instabilité sont rencontrés couramment. Ils sont toutefois bien plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte. Signalons à ce propos que KORSCH et BARNETT ont consacré récemment un assez long mémoire à l'étude du retentissement psychique de la néphrose où ils envisagent non seulement le comportement psychique du néphrotique, mais aussi celui de son entourage, des parents notamment.

Mentionnons enfin, à titre de curiosité, la présence possible, au niveau des ongles, de deux ou trois petites stries blanchâtres situées dans le voisinage de la lunule, à laquelle elles sont parallèles. Ce petit signe rapporté par MUEHRCKE se rencontrerait fréquemment en cas de syndrome néphrotique sévère ; il n'en serait cependant pas spécifique, puisqu'il a pu être signalé au cours de tous les états d'hypoprotidémie marquée, dans les hypoprotéinémies essentielles par exemple.

Les complications traditionnelles

LES CRISES DOULOUREUSES ABDOMINALES

Un seul malade sur deux cents en a présenté la symptomatologie classique : douleurs abdominales violentes, tableau pseudopéritonéal. Il s'agissait d'ailleurs d'une jeune fille de 16 ans chez laquelle le syndrome néphrotique s'était installé au cours de l'évolution d'un purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch.

Ainsi, chez l'adulte, l'incidence particulièrement rare de cette complication semble n'avoir d'égale que sa fréquence chez l'enfant. LAGRUE, dans sa thèse, l'observe chez 13 des 60 enfants néphrotiques qu'il a pu étudier.

En dehors des cas où l'on peut imaginer un lien entre ces crises douloureuses et la maladie causale (cas de la maladie périodique, du purpura rhumatoïde), ou lorsque le tableau s'explique de lui-même par l'existence d'une péri-

tonite authentique, la nature de ces accidents reste assez mystérieuse. C'est ainsi que l'on a pu invoquer, entre autres causes, un œdème pancréatique, un état infectieux péritonéal (péritonite à pneumocoque), des troubles métaboliques graves avec acidose et hypokaliémie, une thrombose veineuse abdominale.

LES CRISES DE TÉTANIE

Jamais rencontrées dans notre série, elles demeurent, selon l'avis de tous, assez exceptionnelles. Reconnue depuis longtemps au cours du syndrome néphrotique, l'hypocalcémie porte avant tout sur le calcium lié aux protéines, mais elle peut être aussi la conséquence d'une baisse du calcium ionisé (Mac LEAN et HASTINGS), facilité par la présence de troubles digestifs à type de diarrhée ou de vomissements. Quoi qu'il en soit, les crises tétaniques, le plus souvent favorisées par l'alcalose, résultant parfois de la seule thérapeutique corticoïde, s'observent essentiellement au cours de la première enfance.

LES ACCIDENTS INFECTIEUX

Leur incidence est loin d'être négligeable. L'usage systématique des antibiotiques en a cependant diminué considérablement la gravité.

Si l'on excepte certaines manifestations cutanées banales assez fréquemment rencontrées, ainsi que d'assez nombreux cas d'infections urinaires trainantes pouvant expliquer, lors de l'examen histologique, la présence de lésions de néphrite interstitielle, seuls deux tableaux infectieux sévères ont pu être relevés dans notre série. L'un des cas concernait un malade porteur d'une pneumopathie aiguë à pneumocoques de caractère récidivant et très peu sensible aux divers antibiotiques. Un tableau septicémique évoluant sous un masque pseudotypique était observé chez un deuxième malade. La responsabilité du colibacille fut mise en évidence grâce à des hémocultures répétées.

Les accidents infectieux majeurs ou mineurs se rencontreraient encore beaucoup plus fréquemment chez l'enfant. METCOFF, étudiant une série de 153 enfants néphrotiques, les note dans 55 p. 100 des cas. Rappelons enfin le caractère exceptionnel de la classique péritonite à pneumocoques, jamais rencontrée chez nos malades, et rarement mentionnée dans la littérature de ces dix dernières années.

LES THROMBOSES VEINEUSES

Complications également traditionnelles, leur survenue chez le néphrotique ne saurait surprendre. Rappelons à ce propos que la thrombose veineuse rénale est, pour de nombreux auteurs (MILLIEZ et coll.), au moins aussi souvent la conséquence que la cause de la néphrose.

Parmi les 200 malades étudiés, nous n'avons pu toutefois relever qu'un seul cas de phlébite, localisée à un membre inférieur, qui s'est rapidement compliquée d'une embolie pulmonaire massive entraînant l'exitus dans un tableau de cœur pulmonaire aigu.

LE SYNDROME BIOLOGIQUE EN POUSSEE EVOLUTIVE

Le syndrome urinaire

LA DIURÈSE

Une diurèse peu abondante, faite d'urines mousseuses, parfois opalescentes, est pratiquement toujours constatée durant la phase d'accroissement des œdèmes. Très concentrées, ces urines ont une densité élevée atteignant parfois 1 035, voire 1 040. Lorsque l'infiltration œdémateuse a atteint son maximum, la diurèse augmente notablement, les urines s'éclaircissent et peuvent devenir limpides.

LA PROTÉINURIE

Signe essentiel, peut être même le seul signe indispensable pour porter ce diagnostic, la protéinurie est d'abon-

dance variable durant le nycthémère; il n'est pour s'en convaincre que d'en répéter le dosage plusieurs fois par jour. Sa mesure sur les urines totales émises en 24 heures reste donc la seule méthode valable pour en apprécier l'importance.

Chez 7 seulement des 200 malades étudiés, la protéinurie, lors des poussées évolutives, semble ne pas avoir atteint le taux de 5 g/24 h. Elle demeurerait cependant toujours au moins égale à 4 g/24 h. Dans les 193 autres observations, le chiffre habituel varie de 5 à 10 g/24 h. Des valeurs records ont pu être notées, à titre épisodique bien entendu: 55 g par 24 heures chez un malade, 62 g/24 h chez un autre. Dans un autre ordre d'idées, il a pu être vérifié que les éliminations protéiniques urinaires les plus abondantes se rencontraient en général chez les malades porteurs d'anasarque.

En ce qui concerne la nature de cette protéinurie, son identité avec les protéines plasmatiques est un fait actuellement bien établi. Grâce à des analyses immunochimiques, elle fut d'abord démontrée par GITLIN et JANEWAY. Elle a pu l'être également par les méthodes utilisant le marquage isotopique des protéines plasmatiques (COURSAGET, RICHET, NORDMANN et HAMBURGER, MILLIEZ, HARTMANN, LAGRUE).

Le mécanisme de cette protéinurie est à rechercher dans une excessive perméabilité glomérulaire expliquée vraisemblablement par l'atteinte des podocytes et de la membrane basale. Un éventuel trouble de la réabsorption tubulaire n'est pas démontré formellement; il est suggéré cependant par l'effet bénéfique des corticoïdes qui, en dehors de leur action sur la perméabilité glomérulaire, semblent avoir un effet normalisant sur le transport tubulaire des composés azotés.

Les données de l'électrophorèse sur papier

Si les protéines dosées dans les urines sont qualitativement identiques à celles du plasma, leur répartition est, par contre, notablement différente. L'albumine en représente

la fraction de beaucoup la plus importante (les chiffres de pourcentage couramment admis varient de 60 à 90 p. 100 de la protéinurie totale), et sur les tracés, les différentes classes de globulines n'apparaissent qu'à des taux peu élevés, parfois même, surtout en cas de syndrome néphrotique pur idiopathique, qu'à l'état de traces.

Le tableau suivant donne les pourcentages moyens des différentes fractions protéiniques, calculées chez 30 malades :

	Electrophorèses	
	urinaire	plasmatique
Alb. %	70,2	39,9
Alpha-1 %	11,1	3,8
Alpha-2 %	5,1	20,4
Bêta %	11,1	19,3
Gamma %	2,5	15,6

(Les chiffres moyens obtenus chez 150 néphrotiques par électrophorèse plasmatique sont donnés en référence).

Ce tableau met bien en évidence le fait que, d'une manière générale, albumine et globulines appartenant aux fractions alpha 1 et bêta, représentent l'essentiel de la protéinurie.

L'importance de l'élimination urinaire des globulines par rapport à l'albumine possède, pour de nombreux auteurs, une réelle valeur pronostique. C'est ainsi que pour HEYMANN, un pourcentage élevé de globulines (supérieur à 50 p. 100), une globulinurie supérieure à 2 g/ 24 h pour BLAKMANN, traduiraient en cas de syndrome néphrotique pur, l'évolution vers l'insuffisance rénale.

Les données de l'immunoélectrophorèse

Si l'on met à part l'arc très important des albumines, l'immunoélectrophorèse permet de reconnaître en général : plusieurs alpha-1-globulines, dont le trait le plus accentué correspond à la séromucoïde ;

plusieurs alpha-2-globulines dont l'haptoglobine en quantité minime, et la ceruloplasmine toujours bien individualisée;

des bêta-1-globulines où le trait correspondant à la sidérophiline est toujours très accusé;

des bêta-2 et des gamma globulines très peu marquées.

HARTMAN et coll. ont pu, dans de rares cas, ajouter à cette liste la présence d'alpha-2-macroglobulines et de lipoprotéines lentes.

Les rares immunoélectrophorèses urinaires pratiquées chez les malades de notre série ne font que confirmer ces données générales. Dans un cas cependant, une bêta-2-A globuline a pu être trouvée en quantité appréciable. La signification de ce fait reste à discuter.

Quoi qu'il en soit, il est utile de souligner que la protéinurie du néphrotique est constituée avant tout par des protéines de poids moléculaire inférieur à 200 000: albumine, séromucoïde, ceruloplasmine et sidérophiline, ceci ne restant vrai qu'en l'absence d'insuffisance rénale.

Rappelons par ailleurs que cette protéinurie entraîne avec elle une quantité importante d'hormones thyroïdiennes et d'iode liée aux protéines. L'hyperaminoacidurie fréquemment notée (WOOLF et GILES) serait peut-être à rapprocher de l'augmentation importante de l'élimination des hormones thyroïdiennes (NEIMANN et coll.).

Signalons enfin la perte urinaire abondante en protéines de la coagulation, restant d'ailleurs sans retentissement sur la crase sanguine et le pouvoir protéolytique considérable des urines de néphrotique, s'exerçant in vitro sur le fibrinogène et la proaccélérine (YATZIDIS et RICHET).

Examen microscopique du sédiment urinaire

La richesse en cylindres hyalins et graisseux est habituelle. La présence de ces cylindres au cours d'une protéinurie abondante n'est pas d'un grand intérêt; ils ne semblent pas avoir en effet d'autre signification que la protéinurie elle-même (REUBI). Recherchés systématiquement

chez nos malades, ils furent trouvés en grande abondance une fois sur trois.

L'existence de corps biréfringents, stigmates de la lipurie, formés d'esters du cholestérol, ne constitue sûrement pas un critère formel de syndrome néphrotique. On peut les retrouver en effet chaque fois qu'existe une albuminurie importante, même transitoire, sans que ne soient présentes les altérations plasmatiques caractéristiques de la néphrose.

La mise en évidence dans le culot urinaire d'hématies en nombre important est un fait fréquent en cas de syndrome néphrotique; il est alors considéré classiquement comme un bon signe de « néphrite-néphrose ». Avec HAMBURGER, l'on admet toutefois actuellement qu'une hématurie modérée ne représente pas un argument formel contre le diagnostic de syndrome néphrotique pur. En cas de néphrose primitive, nous avons pu constater l'existence d'une hématurie minute inférieure à 2 000 chez 47 malades. Elle restait modérée (supérieure à 2 000, inférieure à 10 000) chez 41 malades. Elle était par contre manifestement pathologique (supérieure à 10 000) chez 42 malades.

Parmi ces néphroses primitives, 60 malades étaient porteurs d'un syndrome néphrotique idiopathique pur (absence d'hypertension et de signes d'insuffisance rénale, ponction biopsie ne mettant en évidence que des altérations glomérulaires minimales ou nulles, ou au maximum des lésions de glomérulite membraneuse). Parmi ces 60 malades, l'hématurie minute, en poussée évolutive, ne fut trouvée égale ou inférieure à 2 000 que dans 34 cas; dans 21 observations, elle se situait entre 2 000 et 10 000 hématies minute. Chez les 5 derniers malades, elle variait de 10 000 à 100 000 hématies minute. Cette hématurie pathologique disparaissait toujours en période de rémission.

Les signes humoraux - le syndrome protido-lipidique

LES PROTÉINES SÉRIQUES

Chez les 200 malades, le taux moyen de la protidémie totale, calculée en poussée évolutive, se situait aux environs

de 50 g/litre. Là encore, il nous a été facile de constater que les hypoprotidémies les plus accentuées coïncidaient presque toujours avec une protéinurie supérieure à 15 g/litre et avec une infiltration œdémateuse généralisée.

De même que la protéinurie, le taux de la protidémie totale est susceptible de variations rapides; c'est au début des poussées évolutives que les chiffres les plus bas sont habituellement observés.

D'autre part, il semble bien exister des différences appréciables du déficit protidique plasmatique en fonction des diverses étiologies: 48,8 g/litre en cas de syndromes néphrotiques survenus au cours des syndromes néphrotiques primitifs, 54 g/litre en cas de glomérulose diabétique.

Mais il est évident que la baisse importante des protides totaux plasmatiques, avec l'inversion caractéristique du rapport sérum albumine/sérum globuline ne fait que traduire un fait global que des méthodes biochimiques plus fines permettent de préciser.

Les données de l'électrophorèse

Depuis les premières analyses pratiquées en 1940 par LUETSCHER, par LONGWORTH et Mac INNES, qui avaient objectivé la baisse importante de l'albumine et des gammaglobulines, la silhouette électrophorétique du plasma de néphrotiques avec son effondrement des ailes et son renforcement du centre est devenue rapidement familière au médecin. Diminution des albumines (plus importante encore que ne le laissait prévoir le dosage chimique), augmentation absolue des alpha-2-globulines, augmentation relative ou absolue des bêta-globulines, diminution absolue des gamma, en sont les caractères essentiels.

Le tableau 10 donne les chiffres moyens en poids et en pourcentage des différentes fractions protidiques obtenues à partir de 150 électrophorèses pratiquées en début de poussée évolutive.

L'effondrement du taux des albumines est retrouvé sensiblement à la même valeur, quelle que soit l'étiologie. Leur

TABLEAU 10

	S. NEPHROTIQUE PRIMITIF	S. NEPHROTIQUE AMYLOSE	S. NEPHROTIQUE DIABETE	S. NEPHROTIQUE N. INTERSTITIELLE	S. NEPHROTIQUE Aff. DIVERSES	MOYENNES GENERALES
Taux moyen de la Cholestérolémie totale (en g/l)	3,88	3,25	2,63	3,53	3,1~	3,46
Taux moyen de la Lipémie (en g/l)	14	11,2	7,66	14,8	10,75	12,35
Taux moyen de la Protidémie totale	48,8	49	54	48	56	50,2

Chiffres moyens en poids et en pourcentage des différentes fractions protéiques calculées à partir des électrophorèses plasmatiques pratiquées chez 150 malades en début d'une poussée évolutive.

pourcentage par rapport aux protides totaux est d'environ 40 p. 100, ce qui correspond à un rapport sérum albumine/sérum globuline égal à 0,66.

Le taux des alpha-1-globulines ne présente pas de variations appréciables.

Les alpha-2-globulines sont toujours augmentées en poids et en pourcentage dans toutes les circonstances étiologiques. Il est intéressant de noter que c'est au cours de l'amylose que leur poids moyen est le moins élevé, bien que leur pourcentage par rapport aux protides totaux soit important.

Les bêta-globulines sont toujours retrouvées à un pourcentage élevé, mais à un poids sensiblement normal, quelle que soit l'étiologie, à l'exception, toutefois, des syndromes néphrotiques de l'amylose où leur poids est nettement supérieur à la normale.

Les gamma-globulines enfin sont toujours diminuées en poids. Leur pourcentage est également inférieur à la normale, sauf en cas d'amylose. L'augmentation absolue des gamma-globulines, classiquement rencontrée en cas de lupus érythématoviscérite n'apparaît pas sur ce tableau où les observations de ce type ont été classées en raison de leur faible nombre, avec d'autres étiologies également rares, sous la rubrique « divers ». Mentionnons cependant que dans nos 3 observations de néphrose lupique, nous avons pu vérifier cette hypergammaglobulinémie.

Précisons enfin que dans 4 observations de syndrome néphrotique primitif idiopathique, la gamma-globulinémie était si basse qu'elle était comparable à celle rencontrée dans certaines agammaglobulinémies primitives.

Ces résultats ne font, bien entendu, que confirmer les données classiques. Il est intéressant cependant de noter que la seule augmentation en poids, statistiquement valable, des bêta-globulines, a été notée au cours de l'amylose où, d'ailleurs, le poids des gamma-globulines est en moyenne bien inférieur à la normale.

L'immunoélectrophorèse

Elle permet de préciser le désordre des fractions protidiques.

Parmi les alpha-1-globulines, dont la proportion reste sensiblement normale, la séromucoïde serait souvent augmentée, l'évolution du taux de cette globuline aurait une grande valeur pronostique, (LAGRUE, HARTMANN et MILLIEZ).

L'élévation du taux des alpha-2-globulines trouve sa justification dans l'augmentation de l'haptoglobine et de l'alpha-2-macroglobuline (alpha-2 lourde de SCHUTZE), globulines qui, toutes deux, appartiennent au groupe des glycoprotéines. Le trait de la ceruloplasmine est, par contre, toujours estompé, ce qui ne fait que traduire la diminution de la cuprémie habituelle chez le néphrotique (CARTWRIGHT).

Dans le groupe des bêta-globulines, une bêta-1-globuline, la sidérophiline, est constamment diminuée. De même que la ceruloplasmine, elle se retrouve en abondance dans les urines.

La bêta-1-A-globuline, d'autre part, subit des variations quantitatives importantes en cas de syndrome néphrotique survenant au cours du lupus érythémateux disséminé (SELIGMANN).

La bêta-2-A-globuline subirait des modifications difficiles à systématiser.

Les gamma-globulines enfin sont constamment diminuées, en dehors bien entendu de certaines circonstances étiologiques particulières.

Les quelques immunoélectrophorèses réalisées chez les malades de cette série confirment les données précédemment résumées. Il est intéressant de noter qu'une augmentation nette de la bêta-2-A-globuline a pu être retrouvée dans la plupart des cas.

*Les autres méthodes d'appréciation
des désordres protidiques plasmatiques*

Un certain nombre de perturbations de la formule protidique peuvent être objectivées par des examens de réalisation beaucoup plus simple: réaction de Kunkel au sulfate de zinc (floculation des gamma-globulines), mesure de l'indice d'haptoglobine, test au Cetavlon (floculation des alpha-2-globulines). Comparés aux données de l'électrophorèse, ces deux tests se sont montrés d'une assez grande fidélité.

L'étude de la vitesse de sédimentation par ailleurs donne une idée globale du désordre protidique; son accélération est considérable dans la plupart des cas, et des chiffres supérieurs à 100 mm pour la première heure ont été retrouvés chez un pourcentage appréciable de malades. Rappelons ici l'élévation constante du taux du fibrinogène, variant généralement de 7 à 9 g durant les poussées évolutives.

Pour compléter ce tableau des désordres protidiques, rappelons la baisse de l'aminoacidémie et l'abaissement constant de l'iode lié aux protéines (P.B.I.) qui, d'après des travaux récents, ne semble pas retentir sur le taux réel d'hormones utilisées à la périphérie, puisque les néphrotiques ne sont pas hypothyroïdiens (NEIMANN et coll.).

Toutes ces perturbations sont évidemment variables avec le moment évolutif de la néphrose; elles s'atténuent lors des périodes de rémission, mais il existe toujours un certain décalage entre la disparition des signes cliniques et l'amélioration de la formule protidique. La normalisation de cette dernière ne s'observe qu'après disparition totale de la protéinurie.

LES LIPIDES TOTAUX

Les lipides totaux sont très souvent augmentés, ce qui confère parfois au sérum une certaine lactescence lorsqu'existent en grande abondance les lipoprotéines de très basse densité. Calculée chez 200 malades, leur valeur

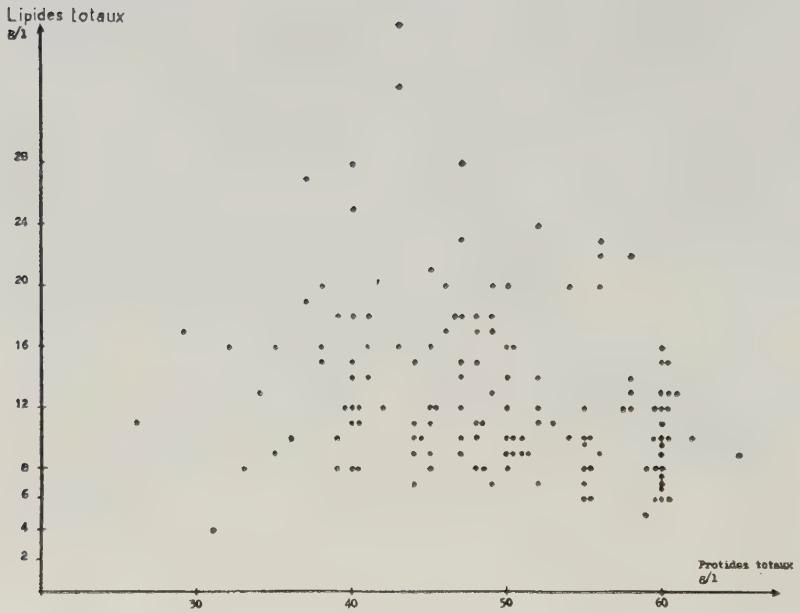


FIG. 3.

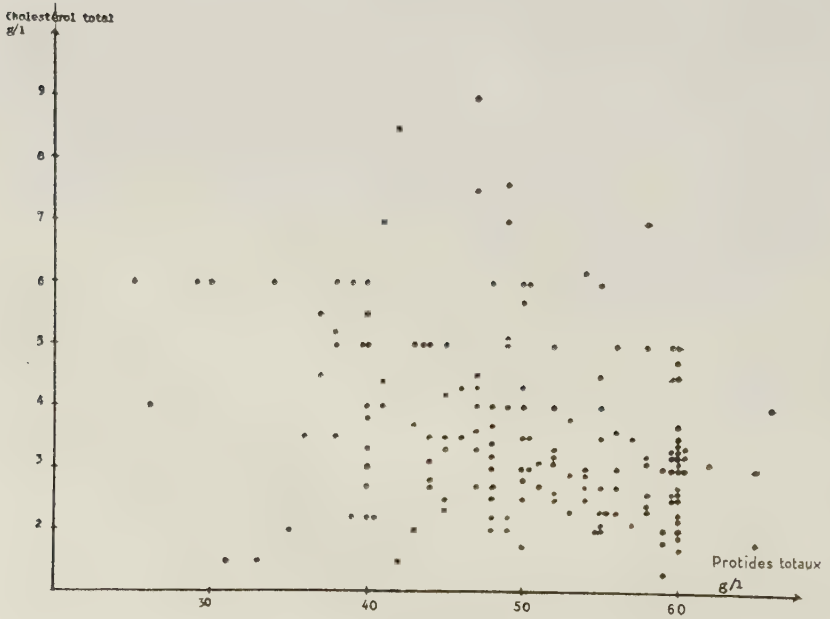


FIG. 4.

TABLEAU 11

	S. NEPHROTIQUE PRIMITIF	S. NEPHROTIQUE AMYLOSE	S. NEPHROTIQUE DIABETE	S. NEPHROTIQUE N. INTERSTITIELLE	S. NEPHROTIQUE Aff. DIVERSES	MOYENNES GENERALES	CHIFFRES NORMAUX
Protides totaux Chiffre moyen	48,8	49	54	48	56	50,2	75 à 80
Albumine (Poids (%	20,6 42	16,8 34,3	23 42,6	16,4 34,1	23,6 42,1	20,1 39,9	45 à 48 60
Alpha 2 (Poids (%	10,5 21,5	8,7 23,9	11,7 14,7	11,5 25,4	7,5 14,9	10,1 20,4	6 à 7 7 à 9
Beta (Poids (%	9 18,4	12,8 20,1	10 24	9 20,3	8,4 16,5	9,6 19,3	9 à 10 11 à 13
Gamma (Poids (%	7,5 15,4	6,5 17,9	9,3 12,5	6,6 14,3	9,6 18	7,8 15,6	12 à 13 15 à 17

Valeurs moyennes du cholestérol total, des lipides totaux et des protides totaux au cours du syndrome néphrotique de l'adulte (sur 200 observations).

moyenne, égale à 12,35 g/litre, fait apparaître une augmentation de 4 g/litre environ (tableau 11).

Mais si l'on considère l'ensemble des chiffres obtenus, l'on s'aperçoit que, si dans de nombreux cas (19 observations) la lipémie totale est supérieure à 20 g/litre, elle reste égale ou inférieure à 8 g dans 27 observations (fig. 3).

C'est au cours de l'amylose et surtout au cours de la glomérulose diabétique que les valeurs les plus basses sont retrouvées. Le taux du cholestérol total est, lui aussi, très souvent supérieur à la normale. Le chiffre moyen de la cholestérolémie totale se situe aux environs de 3,5 g/litre, ce qui ne traduit finalement qu'une augmentation moyenne modérée. L'analyse de la figure 4 montre que dans 21 cas, la cholestérolémie totale est supérieure à 5,5 g/litre. Chez 54 malades, par contre, elle ne dépasse pas 3 g/litre et, dans 17 observations, elle reste inférieure à 2 g/litre. Les chiffres les plus bas sont également retrouvés en cas d'amylose et de glomérulose diabétique.

L'explication de ces cholestérolémies basses est peut-être à rechercher entre autres causes, dans un régime alimentaire inadapté ou carentiel, dans des troubles digestifs importants avec diarrhée et vomissements (PETERS et coll.). Un taux de cholestérol bas serait par ailleurs un argument de bien mauvais pronostic en cas de lupus érythémateux disséminé.

Quoi qu'il en soit, le parallélisme entre l'élévation du taux des lipides et celui du cholestérol est un fait habituellement observé. Ce n'est que dans 6 observations qu'ont pu être notées des discordances flagrantes entre le taux de ces deux constituants plasmatiques.

Tous ces faits concordent avec les données classiques, et l'on sait parfaitement qu'en cas de syndrome néphrotique, toutes les fractions lipidiques du sérum peuvent être augmentées, qu'il s'agisse des graisses neutres, du cholestérol total, des triglycérides ou des phospholipides.

La plus grande partie de ces lipides est liée aux protéines et existe dans le sang sous forme de lipoprotéines. Diffé-

rentes techniques biochimiques permettent une analyse plus fine de leurs modifications.

Grâce à l'ultracentrifugation, on a pu se rendre compte que l'élévation du taux des lipoprotéines portait surtout sur les lipoprotéines de basse densité (Sf 10 - 200, et Sf 200 - 40 000). Ces lipoprotéines sont de grosses molécules pauvres en protéines, mais très riches en cholestérol, en phospholipides et en triglycérides. L'abondance en lipoprotéines de très basse densité, riches surtout en triglycérides, explique la lactescence du sérum. Les lipoprotéines de haute densité et d'indice de flottation particulièrement faible, ne possédant que de faibles quantités de cholestérol et de phospholipides, sont en général à un taux normal ou diminué.

L'électrophorèse sur papier après coloration élective des lipoprotéines par le « Soudan » permet de caractériser trois fractions différentes: les alpha-lipoprotéines qui migrent au niveau des alpha-1-globulines; les bêta-lipoprotéines qui migrent entre les bêta et les alpha-2-globulines. Cette deuxième fraction de lipoprotéine est toujours augmentée; elle correspond aux lipoprotéines particulièrement riches en lipides. Les alpha-lipoprotéines, par contre, apparaissent généralement diminuées ou normales. La troisième fraction correspond aux graisses neutres dont la traînée est toujours augmentée.

L'immunoélectrophorèse, enfin, est de peu d'intérêt dans l'étude de ces perturbations lipidiques.

L'élévation des lipides peut encore être appréciée au moyen de réactions simples de floculation. Le test de Kunkel au phénol et le test de Burstein au sulfate de dextrane permettent en effet la floculation des bêta-lipoprotéines. Ils sont souvent très perturbés dans la néphrose lipoidique.

Bien que la pathogénie de la surcharge plasmatique en lipides du néphrotique demeure assez obscure, il semble exister une certaine corrélation entre hypoprotidémie et hyperlipémie d'une part, et hypercholestérolémie d'autre part. Les figures 2 et 3 permettent de se rendre compte qu'en dehors d'un petit nombre de points aberrants, il existe d'une manière générale un taux de protides bas lors-

que les lipides totaux ou le cholestérol sont très élevés et que, réciproquement, à des protidémies relativement peu diminuées correspondent des taux de lipides et de cholestérol peu modifiés. Cette corrélation a pu être notée par un certain nombre d'auteurs, et notamment par BAXTER et coll., dès que la baisse des protides atteignait 10 g. GILKEY ne la retrouve pas lors de l'installation d'une néphrose expérimentale.

L'étude du facteur clarifiant a pu être réalisée chez deux malades atteints de syndrome néphrotique pur apparemment primitif. Dans les deux cas, a pu être notée une baisse importante du facteur clarifiant post-héparinique, et une augmentation du facteur inhibiteur. Ces deux nouveaux résultats viennent compléter et confirmer des travaux antérieurs faits chez 17 enfants où avait été objectivée, dans tous les cas, une augmentation du facteur inhibiteur et une diminution du taux du facteur clarifiant, diminution plus marquée cependant dans les néphroses pures (LARCAN, WOLFF, GRIGNON).

Les perturbations hydroélectrolytiques

L'étude de 100 bilans électrolytiques pratiqués au début d'une poussée évolutive donnait les résultats suivants:

ELECTROLYTES PLASMATIQUES

Chez 21 malades, il n'existait aucune variation appréciable du chlore, du sodium et du potassium.

La chlorémie était supérieure à 105 mEq/litre chez 38 malades, avec le chiffre maxima de 120 mEq/litre. Dans 19 observations, une hypochlorémie modérée, variant de 98 à 90 mEq/litre a pu être observée.

Une natrémie supérieure à 145 mEq était notée 25 fois. Elle était par contre 12 fois inférieure à 138 mEq/litre avec, comme chiffre minimum, 130 mEq.

La kaliémie, dans 53 observations, se situait au-dessous de 4,5 mEq/litre. La kaliémie la plus basse était de 3 mEq.

ELECTROLYTES URINAIRES

L'élimination sodée était inférieure à 1 g/litre dans la grande majorité des cas. Très souvent, elle était réduite à l'état de traces.

La kaliurie variait habituellement de 1,5 g à 3 g/litre.

L'élimination urinaire du chlore était toujours restreinte, et sensiblement parallèle à celle du sodium, quoique à des chiffres généralement un peu plus élevés (ceci pourrait éventuellement suggérer un hyperaldostéronisme secondaire).

De cette étude, les faits les plus saillants sont certainement l'hypokaliémie relative avec une kaliurie normale ou légèrement augmentée, et la très faible élimination sodée urinaire.

La tendance à l'hypernatrémie et à l'hyperchlorémie, avec diminution de la R.A. notée classiquement, n'apparaît pas d'une manière évidente.

A ce tableau, il convient d'ajouter l'hypocalcémie constante portant essentiellement sur la fraction non ionisée liée aux protéines, ainsi que l'hyposidérémie et l'hypocuprémie (CARTWRIGHT), conséquence de la fuite urinaire de la sidérophiline et de la ceruloplasmine.

Ces désordres électrolytiques varient grandement avec l'évolution du syndrome néphrotique et notamment avec le traitement. Il convient d'insister avec LUETSCHER sur les dangers possibles des variations de la kaliémie: hyperkaliémie menaçante pouvant accompagner l'oligurie généralement observée durant les premiers jours du traitement par les corticoïdes, et parfois un traitement par les spiro-lactones, hypokaliémie dangereuse au moment de la reprise de la diurèse qui entraîne une déperdition potassique importante, en même temps que se corrige l'hypokalicytie. Il est intéressant de noter par ailleurs qu'en période oligurique, un régime trop restrictif en sodium, prescrit conjointement à des ponctions évacuatrices multiples, peut entraîner une hyponatrémie dangereuse ou aggraver une hyponatrémie préexistante.

MASSE SANGUINE

Parallèlement à des désordres électrolytiques, existe parfois une diminution du volume plasmatique, liée plus ou moins directement à l'hypoprotidémie. Notons que chez 2 malades où elle a pu être mesurée, la masse sanguine s'est révélée légèrement supérieure à la normale. Il est utile de préciser cependant que cet examen fut pratiqué dans les deux cas au moment de la reprise de la diurèse. Quoiqu'il en soit, en période œdémateuse, l'hypovolémie existerait dans 50 p. 100 des cas pour YAMAUCHI et HOPPER, et serait une contre-indication formelle à la ponction biopsie rénale.

DOSAGE DE L'ALDOSTÉRONE

A cette diminution de la masse sanguine se rattache l'hyperaldostéronisme classiquement invoqué. Mesurée chez 5 malades, l'aldostéronurie ne s'est révélée augmentée d'une manière significative que dans un cas.

Les épreuves de fonctionnement rénal

Leur analyse ne présente d'intérêt que dans les cas où le syndrome néphrotique n'est pas survenu au cours de l'évolution d'une maladie rénale antérieurement connue. L'étude en sera limitée aux syndromes néphrotiques purs idiopathiques.

Chez les 60 malades rangés sous cette rubrique, le taux de l'urée restait le plus souvent dans les limites de la normale, et l'urographie intra-veineuse, lorsqu'elle a été pratiquée, faisait apparaître une imprégnation des cavités pyélo-calicielles dans les délais normaux.

Dans 3 observations cependant, l'urée sanguine dosée en début de poussée se situait entre 0,5 g/litre et 0,6 g/litre. Dans chacun de ces cas, un deuxième dosage pratiqué au moment de la reprise de la diurèse se révélait normal.

Dans un groupe de 20 malades, le pourcentage de l'élimination urinaire de la phénol-sulfone-phtaléine et la clearance de l'urée ont pu être appréciés conjointement. L'épreuve à la phénol-sulfone-phtaléine était normale dans

8 cas, « supernormale » dans 2 cas, inférieure à la normale dans 11 cas. La clearance de l'urée, clearance maxima ou clearance standard suivant la diurèse obtenue, était satisfaisante dans 7 cas, anormalement basse dans 9 cas, supérieure à la normale dans 4 cas.

Confrontés avec le taux de l'urée, le tableau 12 permet de constater une concordance relative des résultats dans la grande majorité des cas.

TABLEAU 12

OBSERVATIONS	UREE	P. S. P.	CLEARANCE STANDARD DE L'UREE (ml/m)	CLEATANCE MAXIMA DE L'UREE (ml/m)
1	0,30	70	76	
2	0,32	60		32
3	0,40	56	78	
4	0,42	65		82
5	0,20	70		62
6	0,43	50	50	
7	0,39	66	52	
8	0,41	55		78
9	0,20	80		100
10	0,44	70	67	
11	0,42	72	78	
12	0,23	79	61	
13	0,32	71		112
14	0,52	56		54
15	0,31	41		37
16	0,29	50		47
17	0,38	55		40
18	0,33	52	26	
19	0,34	62		40
20	0,50	46	35	

Tableau comparatif du taux de l'urée sanguine, de l'élimination urinaire de la phénolsulfoneptaléine et de la clearance de l'urée dans 20 observations de syndrome néphrotique pur idiopathique.

Ces résultats montrent que la fréquence des perturbations des épreuves simples de fonctionnement rénal, au cours de la période évolutive du syndrome néphrotique, apparemment primitif, est parfaitement superposable aux données habituellement admises. Il est intéressant cependant de noter que les modifications de la clearance de l'urée et de l'épreuve à la P.S.P. ne sont pas toujours parallèles à celles du taux de l'urée sanguine.

Ces perturbations ne sont, en règle générale, que passagères, et l'ont toujours été chez les malades du groupe étudié. Elles se normalisent habituellement lors de la reprise de la diurèse.

C'est alors que des épreuves plus fines, clearances glomérulaire et tubulaire, montreraient un fonctionnement rénal normal ou super-normal. Rappelons que bien entendu, l'altération progressive et constante de ces explorations signe l'évolution vers l'insuffisance rénale.

Conclusion

Cette longue étude critique autorise un certain nombre de réflexions.

SUR LE PLAN CLINIQUE

L'infiltration œdémateuse majeure ne constitue sûrement pas, chez l'adulte, un signe obligatoire de néphrose. Ce n'est que dans moins d'un cas sur 4 en effet que le tableau clinique revêtait l'aspect impressionnant de l'anasarque. Dans 30 p. 100 des cas, par contre, l'œdème restait discret ou inexistant.

Parmi les différentes complications, certaines semblent beaucoup plus souvent citées par tradition qu'en raison de leur existence réelle. C'est ainsi que la crise douloureuse abdominale à laquelle il est habituel d'adjoindre le qualificatif de « classique » est véritablement exceptionnelle (1 cas sur 200). La crise de tétanie semble l'être encore plus.

Si, par ailleurs, les accidents infectieux apparaissent relativement fréquents, ils sont en général assez vite contrôlés par la thérapeutique, et ne confèrent aucun caractère de gravité particulière à la néphrose de l'adulte.

Le tableau clinique ne présente que très peu de particularités déterminées par son étiologie. Seule est peut-être à rappeler la fréquence des formes anœdémateuses en cas de néphrose amyloïde. L'existence d'une hypertension artérielle, fréquemment notée, n'a le plus souvent d'autre valeur que celle d'évoquer une participation néphritique.

SUR LE PLAN BIOLOGIQUE

La protéinurie et les perturbations protidiques humorales apparaissent indiscutablement comme les maîtres symptômes. Quelle que soit l'étiologie, il n'existe pas, durant la période évolutive, de syndromes néphrotiques sans protéinurie abondante et sans hypoprotidémie marquée avec inversion du rapport sérum albumine/sérum globuline et augmentation franche du taux des alpha-2-globulines.

Une évaluation précise de ces désordres peut être envisagée d'après l'étude de ces 200 observations. C'est ainsi que chez aucun de ces malades, la protéinurie, durant la poussée évolutive, ne s'est révélée inférieure à 4 g/24 h. Nous retrouvons là sensiblement les estimations de BERGMANN (protéinurie au moins égale à 3,5 g/24 h), et celles de HARDWICKE (0,20 g/kg/24 h).

La protidémie totale, par ailleurs, n'a jamais été supérieure à 60 g/litre, le taux de l'albumine jamais supérieur à 30 g/litre, celui des alpha-2-globulines jamais inférieur à 12 p. 100 des protides totaux. Le taux des autres fractions globuliniques présente de trop grandes variations, en fonction de l'étiologie notamment, et la détermination d'un taux limite précis est illusoire.

Contrairement aux désordres protidiques, les perturbations des lipides ne semblent pas suffisamment constantes pour permettre la caractérisation du syndrome néphrotique

type. C'est ainsi que dans certaines circonstances étiologiques particulières, amylose et diabète par exemple, l'élévation du taux des lipides totaux, du cholestérol ou des autres fractions lipidiques reste minime, voire même inexistante.

Les perturbations électrolytiques, presque toujours présentes en début de poussée évolutive, ne sont absolument pas caractéristiques de la néphrose. La pauvreté extrême de l'élimination urinaire chloro-sodée allant de pair avec une kaliurie normale ou augmentée est un fait banal rencontré généralement dans les grandes rétentions œdémateuses de toute origine. Les modifications éventuelles des épreuves fonctionnelles rénales ne sauraient pas plus caractériser le syndrome néphrotique.

TENTATIVE DE DEFINITION DU SYNDROME NEPHROTIQUE

Au terme de cette analyse des signes cliniques et biologiques du syndrome néphrotique de l'adulte, est-il possible d'envisager une définition précise du syndrome néphrotique type, pouvant s'adapter aux différentes circonstances étiologiques? Il est facile de se rendre compte que l'énoncé en serait restreint et qu'un certain nombre de signes habituellement considérés comme pathognomoniques n'y retrouveraient plus droit de cité: toute la symptomatologie clinique, l'œdème notamment, en serait exclue. Ainsi, bien que cela puisse paraître paradoxal, voire même choquant, la définition de ce syndrome néphrotique type ne serait que biologique. Etudiée à partir des 200 observations, elle pourrait peut-être s'énoncer de la manière suivante:

« Syndrome pouvant se rencontrer au cours de circonstances étiologiques multiples qui, en période évolutive, associe une protéinurie au moins égale à 4 g/24 h, un taux de protides toujours inférieur à 60 g/litre, une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/litre, et une augmentation du taux des alpha-2-globulines toujours supérieure à 12 p. 100 des protides totaux. »

Cette définition, sèche comme le couperet, nous paraît le seul moyen de réunir sous une étiquette commune des affections aussi dissemblables que la glomérulite idiopathique primitive et le syndrome néphrotique épi-phénomène.

L'aspect évolutif du syndrome néphrotique

Il est habituel d'attribuer à la néphrose de l'adulte un pronostic particulièrement réservé. Depuis la « naissance » de cette curieuse affection et jusqu'à ces dernières années, tous les néphrologues ont dû se résigner à accepter une aussi sombre perspective.

Mais en 1963, les données du problème demeurent-elles identiques, et doit-on envisager l'avenir du néphrotique avec autant de réserve? Ne peut-on vraiment rien contre cette affection qui, si souvent, déconcerte le médecin par son évolution capricieuse faite parfois de rechutes imprévisibles succédant à une guérison apparemment totale ou à une rémission prolongée et confortable?

Comme nous le verrons, la situation ne s'est finalement que peu modifiée; un pessimisme systématique ne semble toutefois plus de règle. Il est en effet un domaine où des progrès immenses ont été réalisés, celui du diagnostic. Or, à chacune des formes étiologiques et surtout histologiques de la néphrose, semble s'attacher un pronostic assez bien défini: certains syndromes néphrotiques évolueront presque obligatoirement vers l'insuffisance rénale sévère, et ceci dans un délai variable, mais souvent assez court; pour d'autres, éventualité malheureusement très rare, l'action du traitement pourra être spectaculaire, et l'on pourra raisonnablement escompter une réversibilité complète.

Risquer un pronostic suppose donc, avant toute chose, l'établissement d'un bilan aussi complet que possible, ainsi qu'un diagnostic étiologique et histologique précis. Les

récentes confrontations anatomo-cliniques, qu'elles soient signées KARK et coll., BLAINÉY et coll., MAXWELL et coll., EARLE et coll., BURCH et coll., MÉRIEL et coll. ou HAMBURGER et coll., mettent bien en lumière tout l'intérêt que présente la connaissance de la forme histologique de la néphrose. L'avenir du néphrotique se lit habituellement dans l'importance de l'atteinte glomérulaire.

C'est en fonction également des données de l'anatomie pathologique que sera décidée la conduite thérapeutique. Là encore, l'expérience a pu prouver que si l'on pouvait beaucoup espérer des corticoïdes dans le traitement de certains syndromes néphrotiques, dans d'autres ils restaient sans effet et pouvaient même devenir nuisibles.

Il n'existe pas, en effet, de traitement spécifique du syndrome néphrotique et, dans ce domaine, force nous est bien de reconnaître que les thérapeutiques utilisées restent encore purement empiriques. La raison en est simple: elle est la conséquence logique de l'ignorance relative dans laquelle nous sommes encore des mécanismes physiopathogéniques de la néphrose.

Dans ce chapitre consacré à l'étude de l'évolution du syndrome néphrotique de l'adulte, seront envisagés successivement:

- la définition des différents modes évolutifs qui nous ont paru résumer le plus fidèlement l'évolution de la néphrose;
- un aperçu global de l'évolution des deux cents syndromes néphrotiques qui représentent la raison de ce travail;
- l'étude de l'évolution du syndrome néphrotique primitif appréciée chez 130 malades;
- l'étude de l'évolution du syndrome néphrotique secondaire appréciée chez 70 malades.

DEFINITION DES DIFFERENTS MODES EVOLUTIFS

Avant d'entreprendre l'étude systématique de l'évolution du syndrome néphrotique de l'adulte, il convient de préciser la définition des différentes possibilités évolutives que nous

avons cru devoir retenir, ainsi que la nature des critères que nous nous sommes autorisés à leur attacher.

C'est ainsi qu'il sera distingué 4 types évolutifs essentiels :

Type I : Guérison totale apparente — caractérisée par l'absence complète de tous les signes cliniques et biologiques, y compris l'albuminurie et ceci depuis 1 an au moins.

Type II : Rémission — définie par la disparition de tous les signes cliniques et biologiques, à l'exception d'une albuminurie résiduelle dont l'intensité reste modérée, jamais supérieure à 2 g/24 h.

Sont classés dans cette rubrique :

les malades pour lesquels une seule poussée évolutive a pu être observée ;

les malades qui, au terme de deux ou de plusieurs poussées évolutives, répondent aux critères définis ci-dessus.

Type III : Evolution chronique — les différents éléments cliniques et biologiques ne présentent pas, malgré le traitement, de modifications significatives. La néphrose évolue d'une seule tenue pendant de nombreux mois, sans que ne se manifeste la moindre tendance à la régression. Dans ce cadre n'ont pas été inclus les malades présentant des signes patents d'insuffisance rénale.

Type IV : Evolution vers l'insuffisance rénale grave. Dans ce type évolutif, le syndrome néphrotique semble souvent s'estomper. L'insuffisance rénale sévère, avec ou sans hypertension, domine le tableau clinique. La mort à plus ou moins brève échéance en est bien entendu le mode de terminaison habituel.

Cette conception des différents modes évolutifs est évidemment assez simplifiée ; mais il nous a paru quelque peu

superficiel, et somme toute superflu d'envisager une plus grande variété de types évolutifs qui ne se distingueraient finalement les uns des autres que par des nuances plus subtiles que réelles.

Faire figurer par ailleurs le terme de guérison parmi les diverses éventualités évolutives de la néphrose peut paraître choquant. La plupart des néphrologues actuels ne parlent plus que de rémissions complètes prolongées tant leur paraît hasardeuse la réalité d'une telle évolution; ils citent toujours, pour justifier la prudence de leur attitude, l'existence de rechutes survenues plusieurs années après une guérison qui paraissait indiscutable (MILLIEZ et LAGRUE). Sans méconnaître le bien fondé de cette remarque, en raison de l'existence dans notre série de quelques cas de guérisons durables, nous avons préféré conserver cette dénomination de « guérison apparente ».

Cette classification, d'autre part, laisse dans l'ombre une notion évolutive intéressante, celle du nombre et du rythme des rechutes. Il ne nous a malheureusement pas été possible de l'inclure dans notre schéma évolutif, en raison du caractère souvent récent des observations. L'existence de rechutes nombreuses et rapprochées représente sûrement un critère indiscutable de gravité: il est évident, toutefois, puisque nous n'avons pu suivre les 200 malades du début à la fin de leur maladie, que la seule appréciation valable de l'évolution est celle de l'état clinique et biologique au terme d'une poussée évolutive, quel qu'en soit le numéro d'ordre dans le cours de la maladie.

APERÇU EVOLUTIF GLOBAL

Le tableau 13 schématise l'évolution de tous les syndromes néphrotiques que nous avons pu étudier. Il s'agit là d'un aperçu global qui ne possède qu'une valeur relative, puisque sont appréciés conjointement les modes évolutifs propres à des néphroses d'étiologie bien différente. Ce schéma ne fait donc que donner une idée du génie évolutif du syndrome néphrotique en tant que syndrome et non en

tant que traduction clinique et biologique d'un type déterminé d'affection primitivement rénale ou extra-rénale.

Chez nos malades, la fréquence relative des différentes modalités évolutives ne constitue pas une surprise. Le très faible nombre des guérisons apparentes, le pourcentage im-

TABEAU 13

	Nombre de cas	%
Guérison apparente	11	5,5
Rémissions	81	40,5
Evolution chronique	15	7,5
Evolution vers l'insuffisance rénale grave 39 Décès au décours d'une insuf- fisance rénale grave 20	59	29,5
Décès dû à une cause extrarénale	5	2,5
Evolution non précisée	29	14,5

Aperçu évolutif global sur 200 syndromes néphrotiques

portant des rémissions, l'incidence minime des syndromes néphrotiques évoluant sur le mode chronique, la grande fréquence de l'aboutissement à l'insuffisance rénale grave ne font que confirmer les données généralement admises.

Si l'on considère ensuite l'évolution comparée du syndrome néphrotique primitif et du syndrome néphrotique secondaire (tableau 14), un certain nombre de divergences se font jour. Dans l'ensemble, l'évolution est encore moins favorable en cas de néphrose secondaire: rémissions moins fréquentes, aboutissement à l'insuffisance rénale grave plus souvent rencontrée, évolution sur le mode chronique

beaucoup moins rare. Cela ne saurait étonner si l'on se souvient que les $\frac{2}{3}$ des cas de syndromes néphrotiques secondaires que nous avons pu réunir sont la conséquence d'une amylose ou d'un diabète.

TABEAU 14

	S. NEPHROTIQUES PRIMITIFS		S. NEPHROTIQUES SECONDAIRES	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Guérisons apparentes	9	6,9	2	2,9
Rémissions	65	50	16	23
Evolution chronique	5	3,8	10	14,3
Evolution vers l'insuffisance rénale grave	24	24	15	40
Décès dus à d'autres causes	31		28	
	8		12	
Décès dus à d'autres causes	2	1,5	3	4,3
Evolution inconnue	18	13,8	11	15,5

Evolution comparée des syndromes néphrotiques primitifs et secondaires (200 observations).

EVOLUTION DU SYNDROME NEPHROTIQUE PRIMITIF

Cent trente dossiers de syndromes néphrotiques primitifs vont servir d'argument à cette analyse. Toutes ces observations concernent des malades atteints de syndrome néphrotique primitif au sens actuel du terme; c'est dire que sont réunis sous cette rubrique tous les malades chez lesquels l'atteinte glomérulaire paraît primitive et non la conséquence d'une maladie d'abord extra-rénale. Figurent donc dans ce groupe:

les syndromes néphrotiques survenus au cours d'une glomérulonéphrite streptococcique subaiguë, latente ou

chronique, dont l'existence, très vraisemblable, ne peut cependant être affirmée formellement;

les syndromes néphrotiques apparaissant chez des malades dépourvus de tout antécédent connu susceptible d'être incriminé.

L'examen du tableau 14 donne un schéma évolutif global. Dans un laps de temps donné, c'est-à-dire durant la période où la maladie a fait l'objet d'une surveillance médicale régulière (en moyenne 2 ans), il est facile de se rendre compte qu'un syndrome néphrotique sur deux évolue vers la rémission telle que nous l'avons précédemment définie, qu'un syndrome néphrotique sur quatre aboutit à une insuffisance rénale grave préterminale ou terminale, et que seul un syndrome néphrotique sur 25 évolue sur le mode chronique.

Une fois sur quinze, par contre, la néphrose paraît totalement réversible et aboutit à une guérison totale apparente.

Cette étude analytique de l'évolution sera centrée sur trois pôles d'intérêt différent:

dans une première partie, une étude systématique permettra d'estimer la valeur pronostique de certains critères cliniques et biologiques;

la deuxième partie sera consacrée à l'étude de l'évolution en fonction du type histologique de la lésion glomérulaire;

l'étude des modalités évolutives en fonction de la thérapeutique appliquée fera l'objet de la troisième partie.

VALEUR PRONOSTIQUE DE CERTAINS CRITERES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

La valeur de tels critères est classiquement bien discutable. En raison toutefois de l'importance de la série mise à notre disposition, il ne nous a pas paru inutile de reprendre l'étude de la valeur pronostique de certains éléments marquants du syndrome néphrotique.

La meilleure introduction à cette analyse nous a paru être représentée par l'examen des dossiers des malades où

la néphrose semble avoir évolué vers la « guérison », ainsi que ceux où l'affection s'est terminée par le décès.

Les guérisons totales apparentes - Les cas de décès

LES GUÉRISONS APPARENTES

Dans le tableau 15 sont réunis les principaux éléments de chacun des dossiers des malades pour lesquels la guérison semble être manifeste. Malgré l'existence de quelques lacunes dans les observations, un certain nombre de faits méritent l'attention :

Les guérisons apparentes ne semblent pas plus fréquentes chez l'adulte jeune que chez le sujet plus âgé : l'âge de ces malades s'étage régulièrement de 26 à 64 ans ; précisons par ailleurs que 8 de ces 9 malades étaient des femmes.

Dans 6 observations sur 9, il existait un anasarque.

La tension artérielle restait normale dans tous les cas.

Dans tous les cas également pouvait être constatée une albuminurie massive égale ou supérieure à 10 g/24 h.

Une protidémie totale effondrée, une cholestérolémie totale ainsi qu'une lipémie totale très élevées étaient chaque fois notées. L'absence, chez ces malades, d'électrophorèses quantitatives en nombre suffisant ne nous permet pas, malheureusement, de tirer des conclusions précises.

Dans toutes les observations, l'hématurie-minute restait non perturbée, et chez aucun de ces malades, on ne pouvait constater de signes d'insuffisance rénale.

Le nombre des poussées évolutives était toujours restreint :

Chez 5 malades, une seule poussée évolutive.

Chez 3 malades, deux poussées évolutives.

Chez 1 malade, trois poussées évolutives.

La durée totale de la maladie enfin n'excédait jamais un an ; le plus souvent d'ailleurs, elle était réduite à quelques mois.

NOM	AGE	SEXE	OEDEMES		ALB. /24h en g.	T. A.	P. T.	Albuminurie %	Alpha 2 %
GAR..	38	F	Anasarque	500	25	9-7	34	27	45
GIR..	26	F	Oed. vol.	500	10	14-9	52	39	18
OKS..	49	F	Anasarque	500	30	14-8	40	↘ ↘	↗ ↗
AT..	64	F	Oed. vol.	1 500	10	14-9	41	29	34
CIT..	50	H	Anasarque	500	15	12-8	45	↘ ↘	↗ ↗
LEM..	38	F	Anasarque	1 000	10	15-9	55		
JAG..	42	F	Oed. vol.	500	10	13-8	47	↘ ↘	↗ ↗
PIV..	26	F	Anasarque	500	15	13-8	55	↘	↗
AGU..	32	F	Anasarque		10	13-7	42		

TABLEAU 15

Syndromes néphrotiques primitifs
ayant évolué vers la guérison totale apparente.

Beta %	Gamma %	Cholestérol	Lipides	Nombre poussées	Durée Evolution	Recul Guérison	Anatomie Pathologique
12	6	6	13	1	1 mois	1 an	Rein normal
16	21	3		3	1 an	1 an	Glomérule membraneux
↗	↘	6	14	1	1 mois	1 an	Glomérule membraneux
21	10	4,4	18	1	1 mois	2 ans	Glomérule membraneux
↗	↘	5	21	2	10 mois	3 ans	—
		4,5	11	2	10 mois	7 ans	—
↗	↘	7,5	28	1		2 ans	—
↗	↘	6	10	2	8 mois	7 ans	—
				1		11 ans	—

Ce faisceau de constatations évoque clairement la conclusion suivante: chaque fois que l'évolution se fait vers la guérison apparente, le syndrome néphrotique revêt une expression clinique et biologique majeure. Si l'on excepte certaines considérations évolutives (nombre restreint des poussées évolutives, durée totale d'évolution ne dépassant jamais 1 an), « la néphrose qui guérit » semble pouvoir se définir par l'existence d'un anasarque, d'une albuminurie massive, d'une hypoprotidémie impressionnante, d'une hypercholestérolémie et d'une hyperlipémie considérables, et par l'absence d'hématurie et de signes d'insuffisance rénale.

Il ne s'agit là malheureusement que de constatations « a posteriori ». Toutes les néphroses répondant à une telle définition sont loin d'évoluer toujours vers la guérison ou même vers la rémission. L'intensité du syndrome néphrotique ne constitue sûrement pas un critère de gravité particulière, on le sait depuis fort longtemps. Il serait bien hasardeux d'affirmer, par contre, qu'elle représente un facteur de bon pronostic.

LES CAS DE DÉCÈS (tableau 15 bis)

Le seul examen des dossiers des malades décédés nous en apporte la preuve. Dix cas de décès ont pu être notés durant les deux années que représente la période d'observation moyenne de ces 130 syndromes néphrotiques primitifs. Huit de ces malades sont morts en insuffisance rénale; parmi les deux autres cas, dont nous ne tiendrons pas compte en raison du caractère accidentel de la mort, le décès fut une fois la conséquence d'une embolie pulmonaire massive, l'autre fois il se produisit brutalement à la suite d'une perfusion intraveineuse d'ACTH.

L'analyse des éléments du syndrome clinique et biologique lors de la première poussée évolutive de la néphrose mettait alors en évidence:

dans tous les cas, l'existence d'un anasarque (6 malades) ou d'œdèmes volumineux limités aux membres inférieurs (2 malades);

une hypoprotidémie importante égale ou inférieure à 50 g/litre, associée à une hypergammaglobulinémie chez 7 de ces 8 malades, une hyperlipémie franche supérieure à 12 g/litre chez 6 malades, une cholestérolémie totale supérieure ou égale à 3 g/litre chez 4 malades ;

une hypertension artérielle manifeste chez 7 malades ;

une hématurie minute pathologique dans tous les cas ;

une azotémie supérieure ou égale à 0,5 g/litre, enfin, chez 5 malades.

Ainsi, de même que dans le groupe des malades ayant évolué vers la guérison, les syndromes clinique et biologique restaient le plus souvent très accentués, en début d'évolution de la maladie du moins.

Les seuls éléments discordants auxquels semblent donc s'attacher une valeur péjorative étaient représentés par la quasi constance d'une hématurie pathologique, d'une hypertension artérielle franche et d'une hyperazotémie.

Etude des modalités évolutives en fonction de certains critères cliniques

L'ŒDÈME

L'anasarque, nous venons de le voir, fait presque toujours partie du tableau clinique lorsque la néphrose a évolué vers la guérison apparente. Il est également fréquent lorsque la maladie aboutit à la mort. Il nous a paru intéressant de réunir tous nos syndromes néphrotiques s'étant extériorisés par des œdèmes généralisés, et d'en étudier systématiquement l'évolution en la comparant :

à celle des syndromes néphrotiques avec œdèmes où n'a jamais été réalisé le tableau classique d'anasarque ;

à celle des syndromes néphrotiques ne s'étant manifestés que par des signes biologiques, à l'exclusion de toute infiltration œdémateuse décelable (néphrose sèche).

NOM	AGE	SEXE	Oedèmes	Alb/24h	Hémat.	TA	PT	Albuminémie
HEY.	25	H	Anasarque	10 - 40	500	13 - 9	58	↓
DER.	50	H	Discret	5 - 10	5 000	16 - 10	46	↓
FOND	59	F	Anasarque	10 - 40	100 000	18 - 10	49	↓ ↓
NYS.	40	H	Anasarque	15 - 20	300 000	18 - 10	50	↓
LOU.	32	H	Anasarque	20	1 M.	11 - 7	40	↓
VAN.	35	H	Anasarque	10 - 25	100 000	16 - 10	40	↓
GAU.	49	H	Anasarque	15 - 30	160 000	19 - 11	49	28
GON.	23	F	Anasarque	5 - 15	5 000	18 - 10	49	31
KLA.	44	H	Oed. M.I. volum.	5 - 15	100 000	24	56	↓
GEL.	63	F	Oed. M.I. volum.	5 - 10	15 000	17	50	↓

TABLEAU 15 bis.

Syndrome néphrotique primitif. Décès.
Analyse des éléments du syndrome clinique et
biologique lors de la première poussée évolutive
de la néphrose.

α 2	β	γ	Chol. g/l	Lipides g/l	Urée g/l	Nombre poussées	Durée Evolution	Mode de décès	Anapath.
↗	↗	↘	3,1	8,2	0,2	1	2 mois	C. P. A.	-
↗	↗	↗	3,5	20	0,5	1	1 an	subitACTH	Sclérose
↗	↗	↗	7,6	13	0,7	?	?	I. R.	-
↗	↗	↗	2,5	10	0,7	1	2 mois	I. R.	-
↗	↗	↗	6	12	1,8	1	3 mois	I. R.	-
↗	↗	↗	2,7	12	0,6	1	2 ans	I. R.	-
27	29	15	5,1	20	0,3	3	2 ans	I. R.	-
20	12	26	2	13	1g	1	1 an	I. R.	-
↗	↗	↗	3	24	0,3	3	4 ans	I. R. septicém.	Sclérose glomérul.
↗	↗	↗	2,7	9,5	0,4	3		I. R.	Prolifér.

Le tableau 16 résume l'évolution comparée du syndrome néphrotique avec et sans anasarque. Lorsqu'existent des œdèmes généralisés, l'évolution se fait vers la guérison apparente chez environ 1 malade sur 4. Deux malades sur 4, par contre, terminent en insuffisance rénale grave. Fait intéressant, il est rare de voir l'anasarque persister indéfiniment et évoluer sur un mode chronique.

Lorsque le néphrotique ne présente que des œdèmes de moyenne importance, la rémission est obtenue dans un pourcentage de cas bien supérieur, mais la proportion de « guérisons » est bien moindre que dans le cas précédent

TABLEAU 16

	S. NEPHROTIQUE PRIMITIF AVEC ANASARQUE 27 cas		S. NEPHROTIQUE PRIMITIF SANS ANASARQUE 103 cas	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Guérison apparente	6/27	22,2	3/103	2,9
Rémission	6/27	22,2	59/103	57,4
Evolution chronique	1/27	3,7	4/103	3,8
Insuff. rénale : Décès en ins. rénale	6/27 7/27	13/27	17/103 1/103	18/103
Décès autre cause	1/27	3,7	1/103	0,9
Evolution inconnue	0	0	18/103	17,5

Evolution du syndrome néphrotique primitif: 130 cas
Avec anasarque: 27 cas
Sans anasarque: 103 cas

et le pourcentage d'évolution vers l'insuffisance rénale grave presque trois fois moins important.

Si l'on compare maintenant l'évolution de la néphrose sans œdème (néphrose sèche) à celle de la néphrose avec anasarque (tableau 17), il est facile de se rendre compte

que la différence essentielle porte sur le fait que dans la première éventualité, le pourcentage de « guérisons » est nul, alors que l'évolution chronique y est relativement fréquente (30 p. 100 des cas).

Les résultats de cette enquête pourraient se résumer de la manière suivante :

A l'existence d'un anasarque ne peut être attribuée aucune valeur pronostique particulière : la « guérison » n'y est pas une éventualité exceptionnelle, mais l'aboutissement à l'insuffisance rénale y reste très fréquent.

TABEAU 17

	NEPHROSE AVEC ANASARQUE 27 cas		NEPHROSE SECHE 10 cas	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Guérison	6	22,2	0	0
Rémission	6	22,2	3	30
Evolution chronique	1	3,7	3	30
Insuf. rénale grave Décès en I. R. grave	6 7 13	48,2	4	40
Décès autre cause	1	3,7	0	0

Etude comparative de l'évolution des néphroses
avec anasarque et des néphroses sèches.

La néphrose avec syndrome cedémateux d'intensité moyenne évolue plus d'une fois sur deux vers la rémission.

L'évolution chronique semble relativement fréquente en cas de néphrose sèche ; la « guérison » n'y est jamais constatée. L'évolution vers l'insuffisance rénale grave est presque aussi souvent rencontrée qu'en cas de syndrome néphrotique avec anasarque.

L'AGE

Le syndrome néphrotique primitif apparaît parfois chez le sujet âgé. Chez 9 des 130 malades réunis dans ce groupe, les premiers signes de la néphrose se sont manifestés après 60 ans. Sans épiloguer sur l'éventualité, classiquement rare, de l'apparition de la néphrose chez le sujet âgé, il paraissait raisonnable de penser que l'âge avancé pouvait constituer un critère valable de gravité.

L'examen du tableau 18 ne confirme pas entièrement ce pessimisme. Si l'on compare en effet le destin du néphro-

TABLEAU 18

	S. NEPHROTIQUE SURVENU après 60 ans		S. NEPHROTIQUE SURVENU avant 60 ans	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Guérison	1	11,2	8	6,6
Rémission	4	44,4	60	50
Evolution chronique	0	0	5	4,1
Insuffisance rénale Décès en insuf. rén.	3 1	44,4	28	23
Décès autre cause	0	0	2	1,7
Evolution inconnue	0	0	18	14,7

Evolution comparée du syndrome néphrotique primitif

Avant 60 ans: 120 observations

Après 60 ans: 9 observations

tique avant et après 60 ans, il n'apparaît aucune différence frappante. Seule mérite peut-être d'être prise en considération la proportion plus importante d'évolutions vers l'insuffisance rénale chez le sujet âgé (23 p. 100 avant 60 ans, 44,4 p. 100 après 60 ans). L'inégalité du nombre de malades classés dans chacun des deux groupes ne permet cependant pas de tirer des conclusions définitives,

Il est sûrement plus intéressant de noter qu'un cas de guérison apparemment totale, avec un recul de plus de 2 ans, figure dans le groupe des néphrotiques de plus de 60 ans. Il s'agissait d'une femme âgée de 64 ans, présentant des signes cliniques et biologiques majeurs, et chez laquelle la durée totale de la maladie n'avait pas dépassé un mois. Cette observation de néphrose primitive, semblable en tous points à celle de l'enfant, paraissait trouver sa place dans le cadre des « néphroses aiguës spontanément curables ». La biopsie rénale, en montrant une image « assez typique de glomérulite membraneuse pure » laisse cependant planer quelque doute sur le caractère définitif de la guérison obtenue.

Quoi qu'il en soit, l'histoire de cette malade apporte la preuve qu'en cas de syndrome néphrotique primitif, il est assez vain de faire de l'âge avancé un critère certain de gravité.

LES COMPLICATIONS

Parmi les complications traditionnelles de la néphrose, — crises douloureuses abdominales, tétanie, accidents infectieux, thromboses veineuses —, ces deux dernières seules paraissent susceptibles, par leur apparition, de modifier ou de précipiter l'évolution. La survenue de crises de tétanie ou de crises douloureuses abdominales est en effet d'une rareté telle qu'il est bien difficile d'en apprécier le retentissement sur le cours de la maladie.

L'apparition beaucoup plus fréquente de signes infectieux permet par contre de se faire plus facilement une idée de leur influence sur l'évolution de la maladie. Parmi ceux-ci, la grande majorité restent mineurs. Il s'agit alors d'infections cutanées banales ou de surinfections respiratoires ; parfois récidivantes, elles répondent assez bien cependant au traitement antibiotique. Constatés chez environ 5 p. 100 des malades, ils ne semblent pas avoir contribué à aggraver le pronostic.

Les surinfections urinaires, plus fréquentes (10 p. 100 de nos observations) ne représentent sûrement pas un fac-

teur immédiat de gravité. Il est hors de doute cependant que dans les cas où, rebelles à tout traitement, ils évoluent sur un mode chronique, ils puissent induire l'apparition d'une néphrite ascendante. Lors de l'examen histologique, des îlots plus ou moins importants de néphrite interstitielle coexistent alors avec les lésions glomérulaires.

Il s'agit là d'un fait d'un intérêt très particulier dans la discussion des éventuels rapports unissant néphrite interstitielle et syndrome néphrotique. Pour de nombreux auteurs (KARK et coll., BLAINEY et coll., REUBI, HAMBURGER et coll., etc..., l'existence de telles lésions interstitielles n'implique nullement qu'elles puissent avoir un rapport quelconque avec l'apparition de la néphrose.

Quoi qu'il en soit, chaque fois qu'aux lésions glomérulaires viennent se surajouter des signes de néphrite interstitielle, l'aggravation du syndrome néphrotique est incontestable. Chez 4 des 5 malades où a pu être constatée une leucocyturie importante et permanente, l'évolution s'est faite vers l'insuffisance rénale.

Les accidents infectieux majeurs n'ont été, dans cette série, qu'exceptionnellement constatés (1 seule observation). Il s'agissait alors d'une septicémie à colibacille qui a rapidement conduit le malade à la mort dans un tableau toxico-infectieux impressionnant avec insuffisance rénale grave. Notons toutefois que dans ce cas précis, une biopsie rénale avait démontré, avant l'apparition de l'épisode septicémique, la présence des lésions importantes de glomérulite sclérosante.

Dans un autre domaine, la survenue de thromboses veineuses constitue sûrement un facteur de haute gravité. Dans le seul cas de phlébite des membres inférieurs qu'il nous a été donné d'observer chez un malade porteur de lésions glomérulaires minimales, le décès s'est produit brutalement après une embolie pulmonaire, dans un tableau de cœur pulmonaire aigu.

A côté de ces complications traditionnelles, il ne faut pas tenir pour négligeable l'éventuelle survenue d'accidents

aigus induits manifestement par la thérapeutique. Rappelons seulement l'existence d'un cas de décès brutal, conséquence d'une perfusion intraveineuse d'ACTH.

L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Si le fait que la tension artérielle demeure dans des limites normales au cours du syndrome néphrotique primitif ne possède aucune valeur pronostique particulière, l'existence d'une hypertension permanente et non pas seulement transitoire au moment de l'installation de la néphrose semble représenter un facteur certain de gravité.

TABLEAU 19

	T.A. supérieure à 16 max		T.A. inférieure à 16 max	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Guérison	0	0	9	9,3
Rémission	9	26,4	56	58,3
Chronique	2	5,9	3	3,1
Insuffisance rénale	16	61,8	10	11,3
Décès en I.R.	21 5			
Décès autre cause	0	0	2	2,1
Evolution inconnue	2	5,9	16	16,8

Evolution du syndrome néphrotique primitif
en fonction de la tension artérielle.

Trente-quatre des 130 malades atteints de néphrose primitive avaient une pression artérielle maxima égale ou supérieure à 16 cm de Hg. L'examen du tableau 19 comparant l'évolution des néphrotiques avec ou sans hypertension montre clairement combien le pronostic est plus sévère lorsque la tension artérielle est élevée. Dans ce groupe de malades, en effet, 61,8 p. 100 évoluent vers l'in-

suffisance rénale grave alors que cette éventualité ne se produit que dans 11,3 p. 100 des cas lorsque la tension est normale.

Une ponction biopsie rénale n'a été que rarement réalisée chez ces malades hypertendus (8 fois sur 34). L'histologie mettait alors en évidence:

dans un cas, des altérations glomérulaires minimales. L'évolution s'est alors faite vers la rémission;

dans 6 cas, des lésions de glomérulosclérose diffuse; 5 de ces malades ont abouti à l'insuffisance rénale grave; dans le 6^e cas, l'évolution s'est faite sur le mode chronique;

dans un cas, une image typique de glomérulite lobulaire avec évolution clinique vers l'insuffisance rénale grave.

Ainsi, dans 7 cas sur 8, la biopsie pouvait affirmer la présence de lésions glomérulaires très avancées, lorsqu'existait une hypertension artérielle permanente.

Etude des différentes modalités évolutives en fonction de certains critères biologiques

L'analyse des dossiers de néphrotiques ayant évolué vers la guérison totale apparente nous a permis de constater que dans la plupart des cas, la protidémie totale était très basse, la cholestérolémie et la lipémie très élevées, l'hématurie inexistante.

Ces faits biologiques peuvent-ils être raisonnablement considérés comme des signes de bon pronostic?

LE TAUX DES PROTIDES TOTAUX

Il ne semble pas qu'il soit légitime d'attacher à une protidémie totale très basse une valeur pronostique particulière. L'examen du tableau 20 ne fait apparaître aucune différence significative dans la proportion des différents modes évolutifs suivant que l'on considère l'une ou l'autre des catégories de malades envisagés. Seule serait peut-être

à retenir l'existence d'un pourcentage de rémissions un peu plus élevé lorsque la protidémie totale reste inférieure ou égale à 40 g/litre.

TABLEAU 20

	PROTIDES $\leq$ 40 g/l		PROTIDES $\geq$ 40 g/l	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Guérison	2	10	7	6,3
Rémission	12	60	52	47,8
Evolution chronique	1	5	4	3,6
Insuffisance rénale Décès en insuf. rén.	4 5 1	25	27	24,4
Décès autre cause	0	0	2	1,8
Evolution inconnue	0	0	18	16,1

Evolution du syndrome néphrotique
en fonction du taux des protides totaux.
Protides $\leq$ 40 g/l: 20 cas
Protides $>$ 40 g/l: 110 cas

LE POURCENTAGE DES ALPHA-2-GLOBULINES ET DES GAMMA-GLOBULINES PAR RAPPORT AUX PROTIDES TOTAUX

L'élévation importante du taux des alpha-2-globulines semble constituer un signe d'assez bon pronostic (tableau 21). La proportion d'évolutions favorables est nettement plus importante, l'aboutissement à l'insuffisance rénale moins fréquent, lorsque le taux des alpha-2-globulines est supérieur à 25 p. 100 des protides totaux que lorsque ce taux d'alpha-2-globulines reste inférieur ou égal à 10 p. 100.

TABLEAU 21

	α 2 globulines $\geq$ 25 % des protides totaux : 18 cas		α 2 globulines $\leq$ 15 % des protides totaux : 12 cas	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Guérison	2	11,1	0	0
Rémission	9	50	5	41,7
Evolution chronique	0	0	0	0
Insuffisance rénale Décès en ins. rén.	3 1 4	22,1	6 0 6	50
Décès autre cause	0	0	0	0
Evolution inconnue	3	16,7	1	8,3

Evolution du syndrome néphrotique en fonction du pourcentage
des α -2 globulines par rapport aux protides totaux.

TABLEAU 22

	γ globulines $<$ 10 % des protides totaux : 16 cas		γ globulines $>$ 20 % des protides totaux : 11 cas	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Guérison apparente	1	6,2	1	9,1
Rémission	9	56,4	2	18,2
Evolution chronique	1	6,2	1	9,1
Insuffisance rénale Décès en ins. rén.	4	25	6	54,5
Décès autre cause	0	0	0	0
Evolution inconnue	1	6,2	1	9,1

Evolution du syndrome néphrotique en fonction du pourcentage
des γ globulines par rapport aux protides totaux.

L'existence d'une faible proportion de gamma-globulines semble posséder une valeur pronostique également encourageante. L'évolution de la néphrose est en effet nettement plus favorable lorsque la gamma-globulinémie reste inférieure à 10 p. 100 des protides totaux (62,6 p. 100 d'évolutions favorables, contre 27,3 p. 100 lorsque le pourcentage de gamma-globulines est supérieur à 20 p. 100 des protides totaux) (tableau 22).

L'hypogammaglobulinémie, de même que l'hyper-alpha-2-globulinémie, ne sauraient toutefois être considérées comme des critères fidèles de bon pronostic. Dans un cas comme dans l'autre, l'aboutissement à l'insuffisance rénale sévère se rencontre dans environ 1/4 des cas.

LE TAUX DU CHOLESTÉROL

Un taux élevé de cholestérol est classiquement considéré comme un élément de bon pronostic, et depuis que KARK, MUEHRCKE, PIRANI et POLLAK on ont plus ou moins jus-

TABEAU 23

	Cholestérol ≥ 5 g/l 28 observations		Cholestérol < 3 g/l 27 observations	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Guérisons	4	14,3	1	3,7
Rémissions	12	42,9	14	51,8
Evolution chronique	3	10,7	1	3,7
Insuffisance rénale grave	5	25	6	33,3
Décès en I.R. grave	2 7		3 9	
Décès autre cause	0	0	0	0
Evolution inconnue	2	7,1	2	7,5

Evolution du syndrome néphrotique
en fonction du taux de cholestérol total par litre.

tifié le bien fondé, on retrouve cette idée souvent exprimée dans la littérature.

Dans notre série, la réalité paraît quelque peu différente; si l'on examine le tableau 23, il est facile de se rendre compte qu'il n'existe pas de différences bien tranchées dans l'évolution de la néphrose à cholestérol élevé ou à cholestérol bas. Le pourcentage d'évolution favorable se chiffre à 57,2 p. 100 des cas dans la première éventualité, à 55,5 p. 100 dans la deuxième.

Ainsi, si l'on voulait résumer en quelques mots cette étude de la valeur pronostique de certains éléments du syndrome protido-lipidique, l'on serait finalement conduit à écrire qu'aucun d'entre eux ne possède un intérêt particulier dans l'appréciation de l'avenir du néphrotique. L'association d'une protidémie totale très basse, d'une alpha-2-globulinémie considérable, d'une gamma-globulinémie effondrée et d'une cholestérolémie très élevée ne permet en aucun cas de préjuger de l'évolution de la maladie. Cet ensemble de faits biologiques paraît ne pas avoir d'autre signification que celle d'affirmer l'existence d'un syndrome néphrotique majeur.

L'HÉMATURIE

L'absence d'hématurie pathologique (moins de 2 000 hématies/minute suivant la technique d'ADDIS) représente sûrement un critère de moindre gravité de la néphrose.

Sur 47 malades n'ayant jamais présenté d'hématurie pathologique lors de la première poussée évolutive, 4 seulement, lors de poussées évolutives ultérieures, ont présenté des signes d'insuffisance rénale grave.

L'hématurie pathologique constatée dès le début de la maladie n'est pas obligatoirement, par contre, un signe de gravité. Dans un certain nombre de cas non négligeables, une hématurie minute anormale accompagnait les premiers signes de la maladie; elle ne fut pas retrouvée par la suite, et l'évolution de la néphrose n'en parut pas autrement aggravée. Ce fait est désormais classique, et c'est à l'Ecole

française, avec HAMBURGER, que revient le mérite de l'avoir bien mis en lumière.

TABLEAU 24

	Hématurie minute < 2 000 hématies 47 malades		Hématurie minute > 10 000 hématies 42 malades	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Guérisons	8	17	0	0
Rémissions	26	55,4	21	50
Evolution chronique	3	6,3	3	7
Insuffisance rénale grave Décès en insuf. rénale	3 1 4	8,5	18	43
Décès autre cause	1	2,1	0	0
Evolution inconnue	5	10,7	0	0

Evolution du syndrome néphrotique primitif en fonction de l'hématurie.

Le tableau 24 schématise l'évolution des néphrotiques présentant une hématurie supérieure à 10 000 hématies/minute. Si la proportion d'évolution vers l'insuffisance rénale sévère se chiffre à 43 p. 100 des cas, une fois sur deux la rémission peut encore être espérée.

Il nous a paru intéressant, pour compléter cette étude de la valeur pronostique de l'hématurie, de confronter les données de l'étude histologique avec les résultats de la mesure de l'hématurie minute.

Chez 22 malades possédant une hématurie minute normale, les lésions glomérulaires vues en microscopie ordinaire étaient les suivantes :

rein normal	5 cas
altérations glomérulaires minimales	3 cas
glomérulite membraneuse	11 cas
sclérose glomérulaire diffuse	3 cas

Lorsque l'hématurie minute était par contre franchement pathologique, l'histologie démontrait l'existence des types lésionnels suivants :

rein normal	1 cas
altérations glomérulaires minimales	1 cas
glomérulite membraneuse	0 cas
glomérulite proliférative	5 cas
glomérulite membraneuse et proliférative ..	2 cas
glomérulite lobulaire	3 cas
glomérulite sclérosante	3 cas

Il est alors aisé de se rendre compte que lorsqu'il n'existe pas d'hématurie minute pathologique, l'atteinte glomérulaire est le plus souvent discrète (36 p. 100 des cas) ou de type « membraneux » isolé (60 p. 100). Si l'hématurie est franche ou persistante, les lésions habituellement observées sont de type prolifératif (46 p. 100), lobulaire ou sclérosant (40 p. 100).

Ainsi, parallèlement à sa valeur pronostique certaine, l'importance de l'hématurie minute semble permettre, dans une certaine mesure, de prévoir l'état glomérulaire.

Les signes d'insuffisance rénale

L'étude de leur valeur pronostique doit être envisagée sous deux aspects différents :

Des signes francs d'insuffisance rénale se manifestent au moment de l'installation de l'œdème et disparaissent totalement par la suite. Leur valeur pronostique est nulle et leur existence n'implique aucunement l'aboutissement à une insuffisance rénale permanente.

Chez 3 malades, en effet, nous avons pu constater en début de période œdémateuse, une élévation importante de l'azotémie (de 0,60 à 1 g au litre). L'évolution ultérieure s'est faite dans 2 cas vers la rémission, dans un cas vers la guérison totale apparente.

Des perturbations des clearances glomérulaires et tubulaires peuvent également être observées durant la phase

œdémateuse. Pour REUBI, cette diminution des clearances ne fait que traduire la baisse du flux rénal, ainsi que la baisse du filtrat glomérulaire, conséquence de l'hypovolémie induite par les œdèmes. Ces anomalies ne possèdent pas un caractère péjoratif particulier, puisqu'elles disparaissent en même temps que les œdèmes.

Il est évident que ces mêmes troubles fonctionnels constatés en période anœdémateuse représentent un signe indiscutable d'insuffisance rénale. Pour REUBI d'ailleurs, leur seule existence permet de se faire une idée du type de la lésion histologique: la biopsie rénale montrerait en effet, presque toujours dans ce cas, des images de glomérulite proliférative, lobulaire ou sclérosante.

Les signes francs d'insuffisance rénale persistent en dehors de la période œdémateuse. Leur valeur pronostique ne mérite même pas de commentaires. Insistons cependant sur un fait bien classique, que nous avons pu observer couramment: lorsque l'insuffisance rénale devient sévère, l'on assiste presque toujours à un recul des principaux éléments du syndrome néphrotique.

*
**

Quel est donc le bilan de cette longue analyse de la valeur pronostique de certains des signes cliniques et biologiques du syndrome néphrotique? Comme l'on pouvait s'y attendre, il reste assez décevant et n'apporte aucun élément nouveau.

La majorité de ces signes ne permet en rien de préjuger de l'avenir. Ni l'aspect impressionnant des œdèmes, pas plus que l'existence d'une néphrose sèche, ni l'âge, ni l'intensité du syndrome protido-lipidique ne constituent des critères auxquels peut être attachée une signification pronostique quelconque.

En période anœdémateuse, l'hypertension artérielle, les signes d'insuffisance sont indiscutablement des facteurs de gravité.

Seule l'absence d'hématurie pourrait être considérée comme un élément de pronostic favorable, mais rappelons qu'une hématurie modérée ne signifie pas évolution obligatoire vers l'insuffisance rénale.

EVOLUTION DU SYNDROME NEPHROTIQUE EN FONCTION DU TYPE DE LA LESION GLOMERULAIRE

Les données des biopsies rénales

Un examen histologique a pu être réalisé chez 61 des 131 malades réunis dans ce groupe de syndromes néphrotiques primitifs. Cinquante-neuf fois, la biopsie a été obtenue par ponction à l'aiguille selon une technique proche de celle utilisée primitivement par IVERSEN et BRUN. Les deux autres analyses anatomo-pathologiques ont été faites sur des prélèvements nécropsiques.

Ces prélèvements n'ont toujours été examinés qu'en microscopie ordinaire.

Rappelons par ailleurs que l'origine de nos dossiers est très diverse. Les comptes rendus des biopsies sont le fait de plusieurs histologistes différents, et il nous a été impossible de tenir compte de certaines nuances diagnostiques signalées par les uns, non signalées par d'autres.

Pour cette raison, notre classification des différentes lésions glomérulaires restera simple et ne fera état que des aspects histologiques principaux. Insistons également sur le fait que nous avons dû, dans notre classification, conserver le terme de glomérulite membraneuse, dont l'authenticité est actuellement pour le moins très discutée.

Dans le tableau 25 figurent les pourcentages respectifs des différents aspects de lésions glomérulaires. Il est intéressant de noter que même en cas de néphrose primitive de l'adulte, la proportion des malades n'ayant que des altérations glomérulaires minimales ou nulles reste relativement importante (24 p. 100 des cas), et sensiblement égale à celle

des glomérulites « membraneuses ». Dans la moitié des cas cependant, le syndrome néphrotique traduit l'existence d'une glomérulite proliférative, lobulaire ou sclérosante.

TABLEAU 25

	STATISTIQUE personnelle 61 malades		STATISTIQUES résultant des rapports de KARK (1958), BLAINEY (1960), MAXWELL (1960), EARLE (1960) et BURCH (1960) 167 malades	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Rein normal	6		29	
Altérations glomérulaires minimes	14 8	23	35 6	20
Glomérulite membraneuse	15	24,6	67	40
Glomérulite membraneuse et proliférative	9	14,8	19	12
Glomérulite proliférative	8	13	33	19
Glomérulite lobulaire	3			
Glomérulite avec sclérose et hyalinose diffuse	15 12	24,6	13	9

Répartition des différents types de lésions glomérulaires en cas de syndrome néphrotique primitif de l'adulte.

Comparaison d'une statistique américaine (167 cas) à notre statistique personnelle (61 cas).

Si l'on compare ces données à celles résultant de la réunion de quatre statistiques américaines récentes (KARK et coll., 1958; BLAINEY et coll., 1960; MAXWELL et coll., 1960; EARLE et coll., 1960), et totalisant 167 malades, l'on se rend facilement compte qu'il n'existe pas de différences fondamentales. A noter cependant dans la statistique américaine la fréquence nettement plus élevée des glomérulites membraneuses et la rareté relative des syndromes néphrotiques, conséquence de lésions glomérulaires sclérosantes.

	Nombre de cas	Guérisons apparentes	Rémission	Evolution chronique	Evolution I. R. grave	Décès autre cause	Evolution inconnue
Rein normal	6	1 16,5%	5 83,5%	0	0		0
Altérations glomérulaires minimes	8	1 12,5%	6 75%	1 12,5%	0		0
Glomérulite membraneuse	15	3 20%	5 33,3%	3 20%	3 20%		1 6,6%
Glomérulite membraneuse et proliférative	9	0	6 67%	0	2 22%	-	1 11%
Glomérulite proliférative	8	0	3 37,5%	0	4 50%		1 12,5%
Glomérulite lobulaire	3	0	1 33%	0	2 67%		0
Glomérulite avec hyalinose et sclérose diffuse	12	0	2 16,6%	1 8,4%	9 75%		0

TABIEAU 26

Modes évolutifs du syndrome néphrotique primitif de l'adulte
en fonction du type de l'atteinte glomérulaire.

**Proportion des différents modes évolutifs
en fonction de l'aspect de la lésion glomérulaire**

Dans ce paragraphe, nous étudierons les modes évolutifs de la néphrose primitive de l'adulte, sans tenir compte de la nature du traitement qui a pu être mis en œuvre.

Le tableau 26 résume l'évolution, chez les 61 malades de notre série, pour lesquels nous sommes en possession d'un examen histologique.

Les chances de guérison totale apparente, éventualité très peu fréquente (5 malades sur 61) sont à peu près égales en cas de glomérule normal, d'altérations glomérulaires minimales et, fait assez surprenant, en cas de glomérulite membraneuse. La guérison totale apparente n'est évidemment rencontrée que dans ces trois types de lésions histologiques.

Les chances d'évolution vers la rémission sont également bien plus fréquentes en cas d'altérations glomérulaires minimales ou nulles. Elles sont loin d'être négligeables en cas de glomérulite membraneuse et proliférative (67 p. 100 des cas). Mais il convient de faire remarquer que si cette éventualité évolutive reste possible dans tous les types d'altérations glomérulaires, elle demeure assez rare en cas de glomérulite sclérosante.

L'évolution chronique a été trop rarement observée dans notre série pour que nous puissions en tirer une conclusion quelconque.

Le pourcentage d'évolution vers l'insuffisance rénale grave, enfin, est bien entendu beaucoup plus élevé en cas de glomérulite sclérosante et de glomérulite lobulaire. Il est également très important (1 cas sur 2) en cas de glomérulite proliférative. Mais il est intéressant d'insister sur le fait que durant la période d'observation, l'aboutissement à l'insuffisance rénale grave a pu être rencontré dans tous les types d'altérations glomérulaires, à l'exception toutefois des altérations glomérulaires minimales ou nulles.

A l'issue de cette rapide confrontation anatomo-clinique, peut-on tirer des conclusions valables en ce qui concerne la valeur pronostique du type de l'altération glomérulaire?

La mise en évidence par la biopsie rénale d'altérations glomérulaires nulles ou minimales représente sans aucun doute un critère de survie prolongée et confortable, mais elle n'exclue pas formellement la possibilité d'une évolution chronique, et comme nous le verrons dans le paragraphe suivant, une éventuelle résistance à la corticothérapie.

Se hasarder à porter un pronostic en cas de glomérulite membraneuse serait vraiment très aléatoire. Ce type de lésion histologique semble compatible avec toutes les possibilités évolutives et l'aboutissement à l'insuffisance rénale grave est loin d'y être exceptionnel.

Les glomérulites prolifératives, ainsi que les glomérulites membraneuses et prolifératives ne semblent pas justifier pleinement le mauvais pronostic qui leur était traditionnellement attribué. L'évolution vers la rémission y demeure une éventualité assez fréquente.

Quant aux glomérulites lobulaires et sclérosantes, elles constituent sans aucun doute un gage d'évolution plus ou moins rapide vers l'insuffisance rénale sévère.

ETUDE DES MODALITES EVOLUTIVES EN FONCTION DE LA THERAPEUTIQUE

Si l'étude de l'évolution en fonction du type histologique permet de penser que le pronostic de la néphrose est, en grande partie, lié au degré de l'atteinte glomérulaire, l'avenir et le confort du malade sont évidemment aussi conditionnés par la nature du traitement mis en œuvre.

Deux grands groupes de médications sont susceptibles d'être utilisées :

Le premier réunit des thérapeutiques diverses, purement symptomatiques : régime désodé, apport protidique raisonné, perfusions de plasma, d'albumines humaines ou de solutions macromoléculaires, antibiotiques, héparine et diurétiques de différents types. Ces médications ont toutes

pour but la lutte contre l'œdème et contre ses complications: elles peuvent être, pour la plupart, prescrites quel que soit le type de la néphrose.

Le second groupe comprend un nombre beaucoup plus restreint de thérapeutiques dont l'originalité est représentée par leur prétention étiopathogénique; les corticoïdes, qui en constituent l'élément essentiel, ne peuvent malheureusement être utilisés que dans un nombre de cas plus limité.

Il ne sera pas question, au cours de ce chapitre, d'envisager les avantages procurés par chacune de ces médications; notre étude se limitera volontairement à l'examen des résultats obtenus par deux médications essentiellement différentes: les corticoïdes et les diurétiques sulfamidés.

L'appréciation des possibilités offertes par deux types de drogues d'utilisation relativement récente, les dérivés des spirolactones et les moutardes azotées, n'a pu être entreprise en raison du nombre trop restreint de nos malades soumis à ces thérapeutiques particulières.

Intérêt du traitement hormonal

LES MODALITÉS DE PRESCRIPTION DE L'HORMONOTHÉRAPIE

Notre propos n'est pas de discuter les différentes modalités d'application du traitement hormonal. Il ne nous a cependant pas paru inutile d'en rappeler les faits essentiels.

Deux types de médications se disputent les faveurs des principaux auteurs: l'ACTH et les corticoïdes.

L'ACTH employée seule n'est plus guère utilisée. Très souvent, par contre, on a recours à cette hormone hypophysaire pour débiter le traitement.

Parmi les différents corticoïdes, cortisone et hydrocortisone ne sont pratiquement plus employées, en raison des perturbations électrolytiques intenses et néfastes qu'elles peuvent induire. La plupart des néphrologues ont recours actuellement à la Prednisone, à la Prednisolone ou à la Dexaméthasone.

Les modalités de prescription de ces hormones ont été et restent encore assez variables suivant les auteurs. Cependant, de même que dans toutes les affections sévères justiciables de la corticothérapie, la tendance actuelle est à la prescription de doses importantes et prolongées. L'adage thérapeutique classique: médication précoce massive et prolongée, est parfaitement applicable au traitement de la néphrose. Il est notamment indispensable de savoir qu'un traitement corticoïde mis en œuvre avec des doses journalières insuffisantes peut entraîner une pseudo-résistance, que seules des doses massives permettent de faire disparaître.

Les schémas généralement adoptés sont les suivants:

ACTH à raison de 100 à 150 mg par jour pendant 10 à 15 jours, suivie de la prescription de corticoïdes (prednisone) à doses d'abord importantes (30 à 40 mg par jour) pendant les 15 jours suivants, puis à doses plus modérées, 15 à 25 mg par jour, tous les jours ou 3 à 4 fois par semaine pendant plusieurs mois.

prescription d'emblée de doses massives de prednisone (1 mg par kg de poids et par jour) pendant 15 jours, puis diminution progressive des doses pour arriver à un traitement d'entretien à raison de 15 à 25 mg par jour, tous les jours ou seulement 3 à 4 jours par semaine pendant plusieurs mois.

Certains auteurs restent cependant attachés à la prescription discontinue de ce traitement hormonal en raison des accidents sévères que cette thérapeutique peut induire.

Grâce à ce traitement, le résultat le plus spectaculaire obtenu est représenté par la véritable crise polyurique d'apparition presque constante et survenant soit 8 à 10 jours après le début de la prescription de corticoïdes, soit plus tardivement si l'ACTH seul a été utilisé. La réduction de la protéinurie, et par suite l'élévation de la protidémie, ne se manifestent pas d'une manière aussi précoce et aussi significative.

La mise en œuvre d'un tel traitement justifie bien entendu le respect de certaines précautions. C'est ainsi que la corticothérapie devra être associée à la prescription systématique d'antibiotiques et d'un régime désodé, et à la prise quotidienne systématique de potassium sous forme de chlorure, ou mieux de citrate.

Un certain nombre de contrindications devront être strictement respectées: les plus souvent rencontrées en cas de néphrose primitive sont représentées par l'hypertension artérielle sévère, l'insuffisance rénale manifeste. Il ne faut cependant pas omettre, avant de commencer le traitement, de s'assurer de l'absence de lésions digestives telles que l'ulcère de l'estomac, d'atteintes tuberculeuses anciennes ou de troubles psychiques caractérisés.

Rappelons enfin que la mise en œuvre du traitement hormonal ne doit pas faire négliger la prescription conjointe des règles diététiques habituelles.

INFLUENCE DE L'HORMONOTHÉRAPIE SUR L'ÉVOLUTION DE LA NÉPHROSE

Etude en fonction des différents types d'altérations glomérulaires

Trente-huit de nos 61 malades chez lesquels a pu être pratiquée une biopsie rénale ont été traités par hormonothérapie. Le tableau 27 en résume l'évolution clinique.

D'une manière générale, l'effet de la corticothérapie s'est révélé bénéfique dans les cas de néphroses à lésions glomérulaires minimales ou nulles. Sur les 14 malades de ce groupe, 2 ont évolué vers la guérison totale apparente, dans 11 cas ont été constatées des rémissions. Chez le dernier malade, cependant, la corticothérapie s'est soldée par un échec total: aucun élément du syndrome néphrotique ne s'est modifié sous son influence.

Chez 15 malades, la néphrose traduisait l'existence d'une glomérulite « membraneuse »: l'action de la corticothérapie s'y est révélée très inégale: évolution favorable dans 8 cas

	GUERISON APPARENTE		REMISSION		EVOLUTION CHRONIQUE		INSUFFISANCE RENALE	
	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%
Rein normal	1	16,5	5	83,5				
Altérations glomérulaires minimes	1	12,5	6	75	1	12,5		
Glomérulite membraneuse	3	21	5	37	3	21	3	21
Glomérulite membraneuse et proliférative			4	80			1	20
Glomérulite proliférative			2	50			2	50
Glomérulite lobulaire							1	1

TABLEAU 27

Evolution du syndrome néphrotique primitif traité par corticothérapie
38 malades

(dont 3 guérisons totales apparentes), échec ou aggravation chez les 7 malades restants.

En cas de glomérulite proliférative et de glomérulite mixte membraneuse et proliférative, la corticothérapie a permis un pourcentage très appréciable d'évolution vers la rémission. A noter cependant l'induction d'une insuffisance rénale sévère dans un cas de glomérulite mixte membraneuse et proliférative, dans 2 cas de glomérulite proliférative.

Comme on pouvait s'y attendre, la prescription de corticoïdes chez un malade porteur d'une glomérulite lobulaire n'a fait que précipiter l'apparition de la défaillance rénale.

Ces différentes constatations sont assez voisines de celles faites par la plupart des auteurs. Le tableau 28 réunit les statistiques publiées par MAXWELL et coll. (1960), BLAINEY et coll. (1960) et BURCH et coll. (1960). Les différents modes évolutifs qu'ils ont retenus, bien que de terminologie assez différente des nôtres, traduisent finalement les mêmes critères d'évolution.

Les résultats qu'ils ont pu obtenir sont fort voisins des nôtres. La seule discordance appréciable concerne le groupe de malades porteurs d'une glomérulite proliférative où fut obtenue soit une rémission complète (3 cas), soit une rémission incomplète (6 cas).

BLAINEY, BREWER et HARDWICKE et SOOTHILL commentent longuement cette influence bénéfique de la corticothérapie sur les lésions prolifératives. La corticothérapie, dans ce cas, leur paraît de prescription logique, car elle « stoppe les processus de glomérulonéphrite destructive et inhibe le développement de la fibrose interstitielle ». Ils estiment toutefois que les corticoïdes doivent être donnés à doses très élevées et maintenues le plus longtemps possible.

BURCH confirme ces bons résultats. Une question, cependant, mérite d'être posée: quelle est l'intensité des lésions prolifératives glomérulaires que ces auteurs incluent sous cette rubrique?

	REMISSION COMPLETE		REMISSION INCOMPLETE		STABILISATION		AGGRAVATION	
	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%
Rein normal et altérations glomérulaires minimes	11	85	2	15				
Glomérulite membraneuse	9	32	11	40	2	7	6	21
Glomérulite membraneuse et proliférative			1	25	3	75		
Glomérulite proliférative	3	33	6	67				
Glomérulite sclérosante			4	33	1	9	7	58

TABLEAU 28

Evolution du syndrome néphrotique de l'adulte traité par corticothérapie
Réunion des statistiques publiées par MAXWELL et coll. (1960, BLAINEY (1960),
BURCH et coll. (1960), soit 66 malades.

Un des aspects intéressants de l'action de l'hormonothérapie est indiscutablement représenté par l'évolution des lésions glomérulaires appréciée par les biopsies itératives. Nous ne possédons aucun document nous permettant de discuter ce problème. Il semble toutefois bien démontré que lorsque les lésions glomérulaires sont minimales, la corticothérapie peut effacer toute image lésionnelle et conduire à la réparation intégrale de l'architecture épithéliale (RÉGNIER et BOUISSOU). Les pédicelles peuvent reprendre un aspect normal. Les lésions tubulaires peuvent également régresser totalement. Notons toutefois que même la restauration d'une architecture globulaire et tubulaire strictement normale ne saurait exclure formellement l'éventualité d'une rechute.

En ce qui concerne les atteintes glomérulaires réunies sous le vocable désormais périmé de glomérulite membraneuse, l'évolution des lésions sous l'influence du traitement hormonal est assez mal connue. Pour MÉRIEL et coll., seul un fait peut être tenu pour certains : la corticothérapie n'est pas susceptible de provoquer la moindre régression des lésions lorsqu'existe une atteinte du versant interne de la membrane basale.

Dans le cadre des glomérulites prolifératives enfin, l'hormonothérapie semble induire une lésion histologique particulière caractérisée par la destruction partielle du bouquet glomérulaire, la dilatation des capillaires restants et une infiltration par un matériel objectivé facilement par le PAS. Aucune lésion de fibrose n'est décelable tant que la prescription de corticoïdes est poursuivie (BLAINEY et coll.).

La corticothérapie chez les malades n'ayant pas subi de PBR

Le bénéfice susceptible d'être apporté par la corticothérapie peut être tel qu'il reste parfaitement légitime d'en discuter la prescription lorsque, pour une raison valable, l'examen histologique s'est révélé irréalisable.

La décision de la mise en œuvre de ce traitement est cependant parfois délicate; l'on connaît en effet le manque de parallélisme existant entre les données cliniques et biologiques et le degré de l'atteinte glomérulaire, si bien qu'il reste possible de pêcher par excès ou par défaut de prudence.

Toutefois, la mise en œuvre du traitement corticoïde semble indiquée lorsque sont réalisées les conditions suivantes: sujet encore jeune, absence d'hypertension, absence de signes patents d'insuffisance rénale, absence des contrindications traditionnelles de la corticothérapie.

C'est ainsi que 34 syndromes néphrotiques primitifs de notre série « ont été mis au Cortancyl ». Les résultats de cette thérapeutique, prescrite « à l'aveugle », peuvent se lire dans le tableau suivant:

Guérison	3
Rémission	19
Echec	10
Evolution vers l'insuffisance rénale ..	2

Vingt-deux de ces 34 malades ont donc tiré avantage de ce traitement. L'explication des 10 échecs enregistrés trouve vraisemblablement sa raison dans la nature des lésions glomérulaires, de même, d'ailleurs que pour les deux cas où la corticothérapie semble responsable de l'évolution vers l'insuffisance rénale.

CONSÉQUENCE DE LA CORTICOTHÉRAPIE PROLONGÉE

Il ne serait pas logique de conclure cette étude consacrée à l'évolution de la néphrose traitée par les hormones surrénales sans évoquer les risques courus du fait même de la corticothérapie prolongée.

L'apparition d'un état cushingoïde représente certainement l'éventualité la plus fréquemment rencontrée: une obésité indiscutable avec des vergetures caractéristiques, une discrète hypertension artérielle résument le tableau habituel observé dans notre série chez une trentaine de

malades. Cet hypercorticisme thérapeutique pose parfois le problème de l'opportunité de la poursuite du traitement.

L'éclosion de phénomènes infectieux, les accidents digestifs, les perturbations métaboliques (hypokaliémie, hypernatrémie, hypocalcémie) sont des faits bien connus que des indications thérapeutiques bien posées ou une surveillance attentive permettent généralement d'éviter. Les désordres osseux, d'apparition tardive, peuvent parfois contraindre à suspendre le traitement.

La corticothérapie enfin semble pouvoir encore exagérer la tendance spontanée du néphrotique aux thromboses veineuses. Nous avons pu en observer un cas.

*
**

Quelle valeur doit-on finalement accorder au traitement hormonal en cas de néphrose primitive de l'adulte? En dehors des cas où existe une contrindication valable à leur utilisation, les corticoïdes doivent systématiquement être prescrits chaque fois que la biopsie semble montrer des lésions glomérulaires minimales ou nulles. Les résultats en sont généralement très encourageants: dans pratiquement tous les cas, l'évolution se fait vers la guérison apparente, ou du moins vers la rémission.

En cas de glomérulite membraneuse, la corticothérapie doit également toujours être mise en œuvre. Les résultats en sont par contre imprévisibles. Dans notre statistique, le pourcentage d'évolutions favorables est sensiblement égal à celui des échecs ou des aggravations.

La glomérulite proliférative ne contrindique pas le recours au traitement hormonal. Assez souvent, en effet, il permet encore l'obtention de rémissions.

Lorsqu'existent des lésions de hyalinose ou de sclérose diffuse, la prescription de corticoïdes est alors parfaitement inutile.

En l'absence de données histologiques, il demeure légitime de mettre en œuvre un traitement par les corticoïdes lorsque certaines conditions sont réalisées. Les chances d'amélioration demeurent alors appréciables.

Intérêt des diurétiques sulfamidés

Après que BURCH et WHITE eurent démontré la sensibilité des œdèmes néphrotiques au chlorothiazide, ainsi que l'inocuité de ce produit lorsqu'étaient respectées certaines contrindications (insuffisance rénale grave avec acidose notamment), l'emploi des diurétiques sulfamidés s'est rapidement généralisé.

Ces diurétiques demeurent bien entendu des médications purement symptomatiques, n'ayant comme seul intérêt que celui de lutter contre les œdèmes. Ils trouvent leur indication en cas de résistance aux corticoïdes ou lorsque le recours à ces derniers reste impossible. Rappelons toutefois que certains les associent couramment au traitement hormonal dans le but de précipiter l'apparition de la crise urinaire.

EXPOSÉ DES RÉSULTATS OBTENUS

33 malades atteints de néphrose primitive ont été traités lors d'une poussée de leur maladie, par l'un des multiples diurétiques sulfamidés actuellement dans le commerce. Dans tous les cas, la médication fut employée seule à l'exclusion de tout traitement à visée étiopathogénique. La posologie variable en fonction du produit utilisé, fut celle généralement admise. Précisons enfin que tous ces malades reçurent un apport potassique quotidien (en moyenne 2 g de ClK) et que tous firent l'objet d'une surveillance électrolytique plasmatique et urinaire attentive.

Chez 21 de ces 33 malades, l'effet fut spectaculaire et, en moins de 10 jours, les œdèmes disparurent complètement. L'assèchement des épanchements pleuraux et ascitiques a pu même être constaté dans 3 cas.

Pour les 12 autres malades, le traitement s'est soldé par un échec :

échec relatif dans 3 cas où la réponse diurétique appréciable s'est toutefois révélée insuffisante pour faire disparaître totalement l'infiltration œdémateuse ;

échec total dans 9 cas où aucune modification de la diurèse initiale n'a pu être constatée. La raison de cet échec total semble évidente chez 7 de ces 9 malades. L'élimination sodée urinaire en effet, mesurée avant la mise en œuvre du traitement, apparaissait extrêmement faible (moins de 5 mEq de Na/litre), ce qui constitue un critère désormais classique de résistance à la médication diurétique.

L'explication de l'échec, par contre, n'apparaît pas clairement pour les deux autres malades. Il n'existait notamment aucune insuffisance rénale, ainsi qu'aucune perturbation électrolytique susceptible de le justifier.

CONFRONTATION ANATOMO-THÉRAPEUTIQUE

Sur les 33 malades ainsi traités, 15 avaient subi une ponction biopsie rénale percutanée.

Le tableau suivant permet l'appréciation des résultats obtenus en fonction du type de la lésion glomérulaire :

	Nbre de malades traités	Nombre de succès	Nombre d'échecs
	—	—	—
Glomérulite membraneuse ..	5	4	1
Glomérulite proliférative ...	2	1	1
Glomérulite membraneuse et uroliférative	3	1	2
Glomérulite sclérosante	5	2	3

Il est intéressant de noter :

- que tous les malades porteurs d'une glomérulite « membraneuse » avaient subi antérieurement un traitement par les corticoïdes qui s'était soldé par un échec ;
- que lorsque l'atteinte glomérulaire est de type sclérosant, les diurétiques sulfamidés peuvent encore induire, dans quelques cas, une réponse urinaire appréciable. Précisons que chez les 5 malades de ce groupe, les signes

biologiques d'insuffisance rénale restaient très modérés ;
qu'en cas de glomérulite proliférative, les diurétiques sulfamidés revêtent un intérêt non négligeable.

QUALITÉ DES RÉMISSIONS

Si l'on examine la qualité de la rémission obtenue, force nous est bien de reconnaître qu'elle reste de qualité médiocre.

La disparition de l'œdème représente, en fait, le seul élément intéressant. Elle ne s'accompagne pas, en effet, d'une amélioration très appréciable de la protéinurie, et le syndrome protido-lipidique plasmatique ne subit guère de variations importantes. Chez aucun de ces malades, pour lesquels la prescription de diurétiques sulfamidés a incontestablement donné des résultats favorables, il est possible de parler de « rémission » telle que nous l'avons définie au début de ce chapitre.

Le bénéfice acquis reste par ailleurs extrêmement précaire. L'arrêt du traitement provoque très rapidement la réapparition de l'infiltration œdémateuse. Précisons enfin que la plupart du temps, tout se passe comme si ces diurétiques sulfamidés voyaient s'épuiser peu à peu leur efficacité, et devenaient totalement inutiles au bout d'un certain temps de prescription.

Ainsi, l'emploi isolé des différents diurétiques sulfamidés semble parfaitement justifié chez le néphrotique œdémateux qui ne peut bénéficier du traitement hormonal. En permettant souvent la disparition des œdèmes, l'élément du syndrome néphrotique le plus gênant pour le malade, ils confèrent un certain confort qui n'est sûrement pas négligeable.

Mais leur effet bénéfique n'est que transitoire, et il est évident qu'on ne peut leur reconnaître d'autre valeur que celle qui s'attache à un traitement purement symptomatique.

Évolution du syndrome néphrotique secondaire

L'analyse des modalités évolutives de la néphrose secondaire ne peut évidemment faire l'objet d'une étude globale. Chaque maladie causale imprime en effet sa marque sur le syndrome néphrotique, et lui confère une originalité indiscutable.

C'est donc logiquement de la gravité de la maladie déterminante que devrait dépendre le pronostic. Comme nous le verrons cependant, l'apparition d'une néphrose au cours de l'évolution d'une maladie primitivement extra-rénale représente le plus souvent un facteur de mauvais pronostic. Quelle que soit la sévérité de la maladie causale, c'est de l'importance de l'atteinte rénale que va dépendre l'évolution: c'est fréquemment à cause de son rein que meurt le malade atteint de néphrose secondaire.

Dans ce chapitre sont rassemblés 70 cas de syndromes néphrotiques survenus au cours de circonstances étiologiques diverses (le tableau 2 en rappelle la répartition). Toutes ces observations ont pu être suivies durant une période variant de 1 à 4 ans. De même qu'en cas de néphrose primitive, nous avons cru pouvoir résumer les possibilités évolutives à 4 éventualités différentes: guérison apparente, rémission, évolution chronique, évolution vers l'insuffisance rénale dont nous ne rappellerons pas les critères définis antérieurement.

	AMYLOSE	DIABETE	NEPHRITE INTERSTITIELLE	L.E.D.	HODGKIN
Guérison	0	0	0	0	1
Rémission	1	1	5	1	1
Evolution chronique	5	3	0	0	0
Evolution vers insuf- fissance rénale grave Décès au décours de l'insuf. rénale	10 19 9	3 4 1	1 3 2	1 1 0	0
Décès de cause extra-rénale	0	0	1	0	0
Evolution non précisée	7	2	0	1	0

TABLEAU 29

Fréquence des différents modes évolutifs
au cours du syndrome néphrotique secondaire
(70 malades)

INSUFFISANCE CARDIAQUE	INTOXICATIONS	THROMBOSE V. RENALE	KAHLER	PURPURA RHUMATOIDE
0	1	0	0	0
2	5	0	0	0
0	0	2	0	0
1 0	0	0	0	1
1	0	0	0	0
0	0	0	1	0

L'étude de ces dossiers ne nous permettra bien entendu de formuler des conclusions valables que dans les groupes étiologiques où nous avons pu surveiller l'évolution d'un nombre suffisant de malades : ce qui est le cas du syndrome néphrotique de l'amylose ou du diabète. Dans les autres néphroses secondaires, nous nous bornerons à quelques remarques et à une confrontation rapide avec les données de la littérature. Le tableau 29 donne un aperçu rapide des différents modes évolutifs observés chez les 70 malades de ce groupe.

EVOLUTION DU SYNDROME NEPHROTIQUE CONSEQUENCE DE MALADIES GENERALES

Evolution du syndrome néphrotique amyloïde

Chez les 32 malades de ce groupe, les différents modes évolutifs se répartissent de la manière suivante :

Guérison	0
Rémission	1 cas, soit 3 %
Evolution chronique	5 cas, soit 15 %
Evolution vers l'insuffisance rénale grave	10 cas, soit 61 %
Décès en insuffisance rénale	9 cas,
Evolution inconnue	7 cas, soit 21 %

La fréquence de l'évolution vers l'insuffisance rénale grave est impressionnante (3 malades sur 5), surtout si l'on considère la relativement courte période d'observation et la forte proportion de cas où le malade a été perdu de vue. Il s'agit là d'ailleurs d'une notion classique sur laquelle insistent la plupart des auteurs. Qu'elle soit primitive ou secondaire, l'amylose reste souvent longtemps bien tolérée jusqu'au moment où s'extériorisent les signes d'infiltration amyloïde rénale.

L'étude de ces observations ne permet pas de dégager de critères cliniques ou biologiques susceptibles de laisser prévoir l'évolution. L'anasarque rarement rencontré semble pouvoir coexister avec une insuffisance rénale sévère. Ce fait inhabituel en cas de néphrose primitive a pu être noté chez 4 des 5 malades porteurs d'une infiltration œdémateuse massive et diffuse. L'hypertension, exceptionnelle (1 cas sur 32) ne saurait constituer un critère valable de gravité. L'intensité du syndrome biologique demeure, elle aussi, sans valeur pronostique. Seule l'hématurie pathologique, présente dans tous les cas où l'évolution s'est faite vers l'insuffisance rénale, mérite peut-être d'être retenue en tant que facteur de mauvais pronostic.

En fait, l'analyse de ces dossiers semble bien démontrer que le seul critère certain de gravité est représenté par la circonstance étiologique elle-même. Affirmer le diagnostic de syndrome néphrotique amyloïde, c'est prévoir l'apparition d'une insuffisance rénale grave dans un avenir souvent très proche.

La gravité de ce syndrome néphrotique trouve en partie sa justification dans la pauvreté extrême des moyens thérapeutiques qu'on peut lui opposer. La seule méthode, en dehors du traitement symptomatique (régime riche en protides, désodé, perfusions intraveineuses d'albumines humaines), à laquelle s'attache peut-être une certaine valeur, est représentée par la cure du foyer infectieux chronique responsable de l'amylose. MILLIEZ et ses collaborateurs citent toujours un cas de disparition apparemment totale de la néphrose obtenue à la suite de la guérison d'un pyopneumothorax tuberculeux. Précisons par ailleurs que de plus en plus, on tend à considérer l'intervention chirurgicale chez un malade atteint d'amylose comme extrêmement dangereuse, et ceci peut-être en raison de la décharge en glucocorticoïdes qui en résulte (MÉRIEL et coll.).

Le problème de la corticothérapie semble désormais bien réglé. Depuis les premiers travaux de TEILUM, l'amylose constitue en effet une contrindication formelle à l'emploi de l'hormonothérapie surrénale qui, expérimentalement,

s'est révélée elle-même amylogène. De plus, on connaît un certain nombre d'observations cliniques où l'amylose est apparue au décours d'un traitement corticoïde. Nous avons pu d'ailleurs observer un cas de ce genre chez un malade porteur d'un eczéma généralisé, traité par des doses importantes et prolongées de deltaméthasone. La corticothérapie, en effet, semble précipiter l'évolution vers l'insuffisance rénale. Deux des malades, de cette série avaient reçu des corticoïdes avant que le diagnostic d'amylose ait pu être affirmé. Dans les 2 cas, l'aboutissement à l'insuffisance rénale terminale a pu être constaté dans des délais assez brefs (moins de 2 mois). Pour des raisons assez voisines, un éventuel recours aux moutardes azotées doit être soigneusement proscrit.

Remarquons enfin que les diurétiques sulfamidés nous ont permis, chez plusieurs malades, d'obtenir une rémission confortable et durable.

Evolution du syndrome néphrotique chez le diabétique

De même qu'en cas d'amylose, la néphrose chez le diabétique semble être d'un pronostic particulièrement sombre. Dans les 10 observations que nous avons pu réunir, l'évolution fut la suivante :

Guérison apparente	0
Rémission	1 cas
Evolution chronique	3 cas
Evolution vers l'insuffisance rénale grave ..	3
	4 cas
Décès en insuffisance rénale	1
Evolution inconnue	2 cas

L'aboutissement à l'insuffisance rénale représente encore la modalité évolutive la plus fréquente, et ceci dans un délai assez court. L'apparition d'une rémission reste exceptionnelle.

La sévérité de l'évolution ne doit évidemment pas surprendre. L'apparition d'un syndrome néphrotique chez un diabétique constitue presque toujours un témoin fidèle de la présence de complications dégénératives multiples: rétinopathie, neuropathies diverses, hypertension surtout, mais aussi coronarite et artérite des membres inférieurs. Les lésions de glomérulosclérose intercapillaire d'autre part sont toujours très accentuées lorsque se manifeste la néphrose; qui plus est, elles s'accompagnent souvent de lésions interstitielles importantes, conséquence d'une infection urinaire chronique, qui ne font que précipiter l'évolution vers l'insuffisance rénale: 4 des 5 malades présentaient, en dehors des lésions diabétiques spécifiques, des signes manifestes de néphrite interstitielle.

En ce qui concerne le diabète lui-même, BOULET et MIROUZE signalent la possibilité d'une amélioration autorisant la diminution des doses d'insuline ou de sulfamides nécessaires pour obtenir une équilibration correcte. Une telle éventualité ne fut jamais constatée chez les malades de cette série.

Evolution du syndrome néphrotique lupique

La gravité de ce syndrome néphrotique ne fait aucun doute. Pour MUEHRCKE, l'apparition rapide d'une insuffisance rénale grave représente le mode évolutif habituel. La corticothérapie permet parfois une stabilisation temporaire; elle devient contrindiquée lorsque se manifestent les premiers signes d'insuffisance rénale. SLAMA, RUEFF et CROSNIER, étudiant une série de 16 néphroses lupiques, confirment l'extrême sévérité du pronostic.

L'étude des 3 seuls cas de notre série ne nous permet pas de conclusions. Chez l'un d'entre eux, l'évolution s'est faite en quelques mois vers l'insuffisance rénale grave. Chez un autre, nous avons pu constater l'existence d'une rémission confortable obtenue grâce à la corticothérapie et à la Nivaquine. Malheureusement, ce malade a rapide-

ment été perdu de vue. Dans le troisième cas, nous ne possédons aucun renseignement sur l'évolution.

Evolution du syndrome néphrotique au cours des hémopathies

Dans l'un des deux cas de néphrose survenue au cours d'une maladie de Hodgkin monoganglionnaire, nous avons pu assister à la disparition complète de tous les éléments du syndrome néphrotique, y compris l'albuminurie. Cette guérison totale apparente se maintient depuis plus de 4 ans. La lymphogranulomatose elle-même semble non évolutive, aucune récurrence ne s'étant encore manifestée.

Cette observation laisse évidemment place à la critique, d'autant plus qu'aucune biopsie rénale n'a été réalisée.

Evolution du syndrome néphrotique au cours du purpura rhumatoïde

Dans le seul cas de purpura rhumatoïde avec syndrome néphrotique qu'il nous a été donné d'observer, l'évolution s'est faite progressivement vers l'insuffisance rénale.

Toutefois, si l'on en croit SLAMA et Mlle HABIB, il ne semble pas que ce syndrome néphrotique soit nécessairement de mauvais pronostic. Parmi les 6 malades qu'ils ont pu suivre, 2 ont évolué vers une guérison apparente, deux sont morts rapidement dès le début de leur maladie; chez les 2 derniers enfin, la néphrose évoluait sur le mode chronique.

EVOLUTION DES SYNDROMES NEPHROTQUES SECONDAIRES A DES CAUSES MECANIQUES

La thrombose des veines rénales

Rencontrée chez deux malades, ce syndrome néphrotique particulier a évolué dans les 2 cas sur le mode chronique sans que nous ayons pu noter l'apparition de signes graves

d'insuffisance rénale. Précisons cependant que la durée d'observation chez ces deux malades n'a guère dépassé un an.

Tous les auteurs qui ont pu suivre l'évolution de tels syndromes néphrotiques sont d'accord en effet pour reconnaître que l'aboutissement à l'insuffisance rénale grave terminale en est le mode évolutif habituel. La thérapeutique se résume essentiellement, en dehors du traitement purement symptomatique, à la prescription d'anticoagulants, mesure préventive de l'extension de la thrombose. Toute tentative chirurgicale est contraindiquée, car elle risque de détruire la circulation de suppléance qui permet la survie.

Rappelons par ailleurs que toute idée de recours aux corticoïdes doit être formellement repoussée en raison de l'hypercoagulabilité que ceux-ci risquent d'induire.

Notons enfin que dans ces cas de thromboses de la veine rénale, contrairement à ce que l'on pourrait imaginer, l'hypertension artérielle reste rare, voire même exceptionnelle (MILLIEZ et LAGRUE).

L'insuffisance cardiaque

Sur les 4 insuffisants cardiaques qui, dans notre série, ont présenté un syndrome néphrotique, la rémission a pu être observée dans 2 cas. Chez un troisième malade, l'évolution s'est faite vers l'insuffisance rénale grave terminale; chez le dernier, le décès fut la conséquence d'une pause ventriculaire prolongée au cours d'une dissociation auriculo-ventriculaire complète.

A la lecture des rares observations publiées dans la littérature et rassemblées par THAYER dans un mémoire récent, il apparaît que le syndrome néphrotique demeure presque toujours au deuxième plan. Le pronostic reste sous la dépendance de la gravité de l'atteinte cardiaque.

Sans soulever de nouveau la discussion des rapports qui unissent syndrome néphrotique et insuffisance cardiaque,

rappelons toutefois que lorsque la responsabilité d'une intoxication mercurielle peut être envisagée, il est capital de suspendre immédiatement la prescription des diurétiques mercureils; une détoxication par les chélateurs, ainsi qu'un traitement par les corticoïdes, peut être éventuellement envisagé.

EVOLUTION DU SYNDROME NEPHROTIQUE SURVENANT AU COURS D'INTOXICATIONS DIVERSES :

mercure, bismuth, or

Parmi toutes les affections extra-rénales susceptibles de provoquer l'apparition d'un syndrome néphrotique, cette circonstance étiologique particulière représente sans aucun doute l'éventualité la plus favorable.

Chez 5 des 6 malades réunis dans ce groupe, l'évolution s'est faite vers la rémission avec albuminurie résiduelle modérée sans que chez aucun d'entre eux nous ayons pu constater de rechute. Réalisé chez deux d'entre eux, l'examen histologique mettait en évidence dans un cas des lésions de glomérulite membraneuse, dans l'autre une absence totale de lésions glomérulaires.

Le sixième malade présentait une intoxication professionnelle chronique par le mercure; il semble avoir évolué vers la guérison totale apparente assez rapidement après la cessation de l'exposition au toxique. Une biopsie rénale, en montrant l'existence d'une glomérulite « membraneuse », permet cependant de douter du caractère définitif de cette guérison.

EVOLUTION DU SYNDROME NEPHROTIQUE SECONDAIRE A UNE PYELONEPHRITE

Reste à envisager l'évolution de ce syndrome néphrotique dont l'authenticité est si vivement discutée. L'examen

des 9 observations que nous avons pu réunir permet de reconnaître les modalités évolutives suivantes :

Guérison apparente	0
Rémission	5
Evolution chronique	0
Evolution vers l'insuffisance rénale grave ..	1
Décès en insuffisance rénale	1
Décès de cause extra-rénale	2

Contrairement à ce que l'on aurait pu croire, l'aboutissement à l'insuffisance rénale ne représente pas le mode évolutif le plus fréquent. Rappelons cependant que la période moyenne d'observation est d'environ 2 ans.

Le nombre assez important de rémissions est certainement attribuable à la sensibilité particulière de ce syndrome néphrotique au traitement antibiotique, alors que les corticoïdes demeurent inefficaces, voire même dangereux. La suppression chirurgicale de la cause de l'infection urinaire peut faire espérer également l'obtention d'une rémission ; ce fut le cas chez un de nos malades.

Les grands syndromes infectieux intercurrents sont, par contre, d'observation fréquente. Dans un cas, nous avons pu noter la présence d'une septicémie à streptocoque qui, d'ailleurs, a provoqué le décès. Des surinfections pulmonaires graves se sont manifestées chez 3 autres malades. Le traitement antibiotique, cependant, a chaque fois permis la régression.

PRONOSTIC GENERAL DU SYNDROME NEPHROTIQUE

Etudiée sur une période moyenne de deux ans, l'évolution de 200 néphroses de l'adulte semble autoriser l'isolement de 3 grands groupes différents de malades :

Les néphroses à pronostic généralement favorable

L'évolution se fait habituellement vers la guérison apparente ou la rémission.

Ce sont toujours des néphroses pures, le plus souvent primitives, parfois secondaires (néphroses toxiques), où les altérations glomérulaires restent minimes ou nulles. La réponse à la corticothérapie est habituellement excellente.

Ce type de néphroses, le moins fréquemment rencontré, correspond à environ 15 p. 100 des cas de notre série.

Les néphroses à pronostic toujours mauvais

Sur le plan clinique, ces néphroses sont généralement de type mixte. Elles sont soit primitives, soit secondaires (néphrose secondaire à une amylose, un diabète, une maladie de système, une thrombose des veines rénales, une insuffisance cardiaque, une néphrite interstitielle). Les altérations glomérulaires sont toujours très accentuées : glomérulite lobulaire, sclérosante ou glomérulite spécifique s'intégrant dans le cadre d'une maladie générale. La corticothérapie est toujours inefficace, souvent dangereuse. Le seul espoir thérapeutique réside dans les médications symptomatiques. L'usage des diurétiques sulfamidés ou des spiro lactones permet parfois d'offrir au malade un certain confort.

De beaucoup les plus fréquentes, ces néphroses sont rencontrées chez 55 p. 100 de nos malades.

Les néphroses où le pronostic reste incertain

Le tableau clinique est variable, mais souvent la néphrose reste pure, au début de l'évolution du moins. L'atteinte

glomérulaire est de type « membraneux » ou de type prolifératif.

L'influence de la corticothérapie demeure imprévisible.

A ce groupe correspond environ 30 p. 100 des néphroses que nous avons pu observer.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Avec l'aide de deux cents dossiers servant de référence, le syndrome néphrotique de l'adulte a pu être étudié de manière systématique sous trois aspects différents : l'aspect étiologique, l'aspect clinique et biologique, l'aspect évolutif.

Les éléments essentiels apportés par ce travail peuvent se résumer de la manière suivante :

SUR LE PLAN ETIOLOGIQUE

Deux sur trois des syndromes néphrotiques de notre série semblent devoir être considérés comme des syndromes néphrotiques primitifs (130 malades sur 200).

Cette énorme prédominance de la néphrose primitive, retrouvée dans les autres grandes statistiques de la littérature, est assez comparable à ce que l'on rencontre chez l'enfant, où toutefois, la proportion semble encore plus écrasante.

Les syndromes néphrotiques primitifs de l'adulte ne paraissent pas constituer un groupe très homogène.

Sous cette étiquette sont réunies, en fait, toutes les néphroses pour lesquelles les recherches étiologiques ont abouti à une impasse.

C'est pour certains des constituants de ce groupe que reste posé le problème de l'éventuel degré de parenté avec les glomérulo-néphrites post-infectieuses.

Les syndromes néphrotiques secondaires sont d'observation beaucoup plus rare (70 malades, soit 35 p. 100 des cas).

Parmi les différentes' étiologies possibles, l'amylose occupe une place nettement privilégiée, puisqu'elle explique l'apparition de la néphrose chez 32 des 70 malades de ce groupe.

En raison des incidences thérapeutiques particulières qu'elle implique, cette notion étiologique est indiscutablement d'un intérêt primordial. Elle rend légitime, chez l'adulte, la recherche patiente et acharnée du moindre stigmate d'amylose, que souvent seule la ponction biopsie du rein permettra d'objectiver.

La glomérulose diabétique représente la deuxième grande cause de néphrose secondaire. Dans notre série, le nombre relativement faible de syndromes néphrotiques diabétiques (10 malades sur 70) ne semble pas traduire l'incidence réelle de cette circonstance étiologique.

Les autres syndromes néphrotiques secondaires sont infiniment plus rares. Leur diagnostic est souvent relativement facile (intoxications diverses, lupus érythémateux disséminé, thrombose des veines rénales), parfois beaucoup plus délicat (insuffisance cardiaque, processus allergiques).

Le syndrome néphrotique peut apparaître à tous les âges de la vie.

Chez 18 de nos malades, la néphrose se manifestait pour la première fois après 60 ans. Il semble cependant que plus le sujet est âgé, plus le syndrome néphrotique qu'il présente a de chances d'être secondaire, à une maladie dégénérative notamment.

SUR LE PLAN CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Le tableau clinique de la néphrose ne revêt pas, chez l'adulte, un caractère stéréotypé.

L'extension de l'infiltration œdémateuse est essentiellement variable, l'anasarque ne se rencontre que dans moins de 25 p. 100 des cas, et nombre de syndromes évoluent sans le moindre œdème (10 % des cas).

L'importance de l'œdème n'est pas strictement proportionnelle à l'intensité des désordres protidiques. Certaines néphroses sèches s'accompagnent d'une hypoprotidémie majeure.

Les surinfections de toutes sortes sont fréquentes ; elles répondent en général assez bien au traitement antibiotique. Les complications traditionnelles telles que les crises douloureuses abdominales ou les accidents tétaniques sont d'observation exceptionnelle.

Quelle que soit l'étiologie, il n'existe pas de syndrome néphrotique évolutif sans protéinurie abondante et sans hypoprotidémie marquée avec inversion du rapport sérum albumine / sérum globuline, et augmentation du taux des alpha-2-globulines.

Les perturbations lipidiques plasmatiques, par contre, ne sont pas absolument constantes. Elles restent souvent minimales, parfois même inexistantes, en cas d'amylose et de diabète notamment.

L'analyse systématique des différentes perturbations cliniques et biologiques nous a conduit à un essai de définition du syndrome néphrotique-type, dont tous les critères doivent être exigés pour en affirmer la réalité, quelle que soit la circonstance étiologique déterminante.

Cette définition, évidemment restrictive, pourrait s'énoncer de la manière suivante :

« Syndrome pouvant se rencontrer au cours de circonstances étiologiques multiples qui, en période évo-

lutive, associe une protéinurie au moins égale à 4 g/24 h, un taux de protides sanguins toujours inférieur à 60 g/litre, une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/litre, et une augmentation du taux des alpha-2-globulines toujours supérieur à 12 % des protides totaux. »

SUR LE PLAN EVOLUTIF

Appréciée sur une période d'une durée moyenne égale à deux ans, l'évolution, chez nos 200 malades, se schématise de la manière suivante :

« Guérisons »	5,5 % des cas
Rémissions	40,5 % des cas
Evolution chronique	7,5 % des cas
Evolution vers l'insuffisance rénale grave et décès au cours d'une insuffisance rénale	29,5 % des cas
Décès de cause extra-rénale	2,5 % des cas
Evolution non précisée	14,5 % des cas

Ce bilan général ne laisse donc place qu'à très peu d'optimisme, surtout si l'on considère que les « guérisons » peuvent n'être que de fausses guérisons, et que le terme de rémission suppose par définition la réapparition ultérieure d'une nouvelle poussée évolutive dont l'aboutissement peut très bien se faire vers l'insuffisance rénale. *Porter le diagnostic de syndrome néphrotique revient donc, chez l'adulte, à affirmer l'existence d'une maladie d'une gravité extrême.*

Le pronostic apparaît encore plus sombre lorsque l'on considère l'évolution propre au syndrome néphrotique secondaire. En deux ans, un malade sur deux aboutit à l'insuffisance rénale grave. Les circonstances étiologiques les plus défavorables semblent alors être représentées par les maladies dégénératives, et les maladies de système.

Au degré d'intensité des signes cliniques et biologiques en période évolutive ne saurait s'attacher la moindre valeur pronostique.

Les rares néphroses qui guérissent et les néphroses qui évoluent rapidement vers la mort peuvent, en début de poussée évolutive, revêtir exactement le même visage.

En dehors des périodes évolutives, la constatation d'une hypertension artérielle permanente, d'une hématurie persistante ou de signes d'insuffisance rénale, représente par contre un critère certain de gravité.

Le pronostic est avant tout déterminé par le degré et la nature de l'atteinte glomérulaire. Les chances d'efficacité de la corticothérapie dépendent essentiellement du type histologique du syndrome néphrotique considéré.

Lorsque la corticothérapie est contraindiquée, les différentes médications symptomatiques et notamment les diurétiques sulfamidés permettent, d'une manière transitoire, d'offrir au malade un confort appréciable.

L'appréciation globale de différents critères, étiologiques et histologiques notamment, nous a conduit à isoler 3 types évolutifs principaux de néphrose :

Les néphroses à pronostic généralement favorable (15 % des cas), où une rémission peut toujours être raisonnablement escomptée. Ce sont toujours des néphroses pures, en général primitives, rarement secondaires (néphroses toxiques ou allergiques), où les altérations histologiques restent minimales ou nulles. L'effet de la corticothérapie est généralement excellent.

Les néphroses à pronostic toujours mauvais (55 % de nos cas). Ce sont des néphroses généralement mixtes, primitives, ou secondaires à un diabète, une amylose, une maladie de système, une thrombose des veines rénales, une néphrite interstitielle.

La ponction biopsie rénale met en évidence des lésions de glomérulite lobulaire, de glomérulite sclérosante ou de glomérulite spécifique.

La corticothérapie est toujours inefficace, souvent même dangereuse.

Les néphroses où le pronostic reste indécis (30 % des cas).

Il s'agit le plus souvent de néphroses pures, où l'atteinte glomérulaire est de type « membraneux » ou de type « prolifératif ».

Les effets de la corticothérapie sont variables, et imprévisibles.

*
**

Cette longue étude du syndrome néphrotique de l'adulte laisse avant tout se dégager une impression de profond malaise.

Malgré la somme importante de travaux qui lui est annuellement consacrée, la néphrose s'intègre encore dans le groupe des maladies que l'on ne sait pas expliquer. L'étude de chacun de ses aspects, qu'ils soient pathogénique, physiopathologique, histologique ou évolutif, laisse en suspens des problèmes qui ne peuvent être résolus. Cette longue succession de points d'interrogation représente bien, ainsi que le disait récemment le Professeur HAMBURGER, « un merveilleux sujet d'irritation ».

Sur le plan humain, le retentissement de cette affection au pronostic extrêmement sombre reste désastreux. Elle contraint habituellement le malade à de longues périodes d'inactivité, car les rémissions restent souvent trop courtes ou trop imparfaites pour être compatibles avec la reprise d'une vie normale. Le néphrotique, par ailleurs, est en général parfaitement conscient du caractère récidivant de la maladie dont il souffre, et se trouve vite informé des limites des thérapeutiques qui lui sont prescrites.

Puissent les années à venir démentir l'attitude pessimiste que l'on est bien obligé d'adopter actuellement.

RÉSUMÉ DES 200 OBSERVATIONS

Syndromes néphrotiques primitifs

	NOM	AGE	SEXE	Oedèmes	Albumine/24 h	Hématurie/min.	Leucocyturie/min.	Corps biréfring.	Cylindres gran.	Protéinurie	Albumine %	Alpha 2	Beta	Gamma	Cholestérol
1	ABI.	19	H	0	5 - 10	500	1 000	++	0	60	40	14	14	22	3
2	AGU.	32	F	3	10	500	-	++++		42	-	-	-	-	4
3	AST.	32	H	1	15	80 000	-	+++	++++	56	50	18	16	11	2
4	AT.	64	F	3	10	1 500	-	+++	++	41	29	34	21	10	4
5	AUM.	22	F	2	10 - 40	500	-	0	0	41	↓	↗	↗	↓	7
6	BAR.	25	F	1	15	10 000	-	-	++	45	35	18	13	25	2
7	BAR.	50	H	1	15	30 000	-	-	-	55	↓	↗	↗	↗	2
8	BEA.	61	F	1	5 - 15	5 000	-	-	-	60	↓	↗	↗	↗	3
9	BEL.	28	H	2	10	1 000	-	++++	-	50	41	28	20	6	3
10	BES.	51	H	1	5 - 15	2 000	-	++	0	45	35	26	16	17	4
11	BET.	26	F	2	10 - 20	70 000	30 000	++	-	47	41	28	12	11	4
12	BIB.	27	H	0	5 - 20	200	-	0	0	54	↓	↗	↗	↓	
13	BIL	38	H	1	10 - 20	50 000	-	++	++++	58	↓	↗	↗	↗	3
14	BOC.	51	F	2	10 - 20	10 000	-	+++	++++	56	↓	↗	↗	↗	2
15	BON.	40	H	1	10	5 000	-	+++	++	60	50	16	18	13	3
16	BOU.	18	F	2	15	4 000	-	++	++	38	↓	↗	↗	↗	3
17	BOU.	31	H	2	10	8 000	-	-	-	50	↓	↗	↗	↓	

Urée	N.F.	V.S.	T.A.	MODE DE DEBUT	Nbre poussées	Evolution	Traitement	Complications	P. B. R.
0,4	4,5	60	12 - 8	-	1	Rémis.	Cort.	0	Glomér. membr.
0,3	-	-	13 - 8	-	1	Guér.	Sympt.	0	Glomér. membr.
0,4	-	-	12 - 7	-	2	I.R.	Sympt.	0	Glomér. membr.
0,4	4,5	70	14 - 9	-	1	Guér.	Cort.	0	Glomér. membr.
0,2	-	115	11 - 7	Atteinte rénale antér. connue		Chron.	Cort.	0	-
0,3	-	-	-	Atteinte rénale antér. connue	2	?	Sympt.	0	Sclér. glomérul.
0,6	4,1	50	13 - 9	Atteinte rénale antér. connue		Rémis.	Cort.	0	Sclér. glomérul.
0,8	-	-	25 - 12	Atteinte rénale antér. connue	1	I.R.	Sympt.	0	-
-	-	-	13 - 7	-	1	Rémis.	Sympt.	0	-
0,4	4,5	50	15 - 8	-	1	Rémis.	Cort.	0	Glomér. membr.
0,6	5,3	60	15 - 8	Après angine suppurée	3	Rémis.	Cort.		Glomér. prolif.
0,3	4,7	40	10 - 7	-		?	Cort.		Altér. minimes
0,7	4	50	13 - 7	Après angine rouge	1	I.R.	Sympt.	0	Glomér. prolif.
2	3,5	125	19 - 10	Atteinte rénale antér. connue	2	I.R.	Sympt.	0	-
0,5	4,9	28	18 - 10	Atteinte rénale antér. connue	2	Chron.	Sympt.	0	Sclér. glomérul.
0,3	4,5	30	13 - 9	Atteinte rénale antér. connue	4	Chron.	Cort.	cush	-
0,2	-	-	17 - 8	-	2	Rémis.	Cort.		-

	NOM	AGE	SEXE	Oedèmes	Albumine/24h	Hématurie/min.	Leucocyturie/min.	Corps biréfring.	Cylindres gran.	Protéinurie	Albumine %	Alpha 2	beta	gamma	
18	BOU.	23	F	3	20	200	-	++	-	58	38	21	17	15	
19	BOY.	51	H	2	10	200	-	++	-	37	↓	↗	↗	↓	4
20	BRU.	49	H	3	10	12 000	-	++	+++	51	42	16	15	20	3
21	CHA.	22	F	2	10	400	-	++	0	60	49	20	16	11	3
22	CHAP.	47	H	2	10	15 000	-	-	-	43	44	16	13	9	2
23	CHA.	25	H	2	16	2 000	-	+++	-	45	50	21	15	4	2
24	CHI.	38	H	3	5	100 000	-	++	++	55	↓	↗	↗	↗	2
25	CIT.	50	H	3	15	500	-	+++	++	45	↓↓	↗	↗	↓	5
26	CLE.	40	H	2	15	900	-	++++	++	60	↓	↗	↗	↓	5
27	CLE.	63	H	3	20 - 80	500	-	++	+	40	38	24	25	9	3
28	COL.	21	F	2	20	5 000	-	++	+	60	48	18	20	10	3
29	COS.	19	H	1	10	60 000	-	0	-	48	↓	↗	↗	↓	2
30	COU.	57	F	2	15	500	1 000	++	+	47	39	22	19	9	3
31	DEL.	22	H	2	-	25 000	5 000	+	++	48	↓	↗	↗	↗	3
32	DEM.	15	F	2	30	750 000	15 000	++++	++	44	44	26	15	8	5
33	DER.	50	H	1	10	5 000	-	++	-	46	↓	↗	↗	↓	3
34	DOL.	51	H	2	10	10 000	-	0	+	38	↓	↗	↗	↓	6

Urée	N.F.	V.S.	T.A.	MODE DE DEBUT	Nbre poussées	Evolution	Traitement	Complications	REMARQUES
0,2	3,7	50	13 - 8	-		Chron.	Cort.		-
0,3	4	60	17 - 11	-	2	Rémis.	Cort.	0	Glomér. membr.
0,5	-	-	24 - 13	Atteinte rénale antér. connue	3	I.R.	Sympt.		-
0,3	4,7	-	15 - 7	-	1	?	?		Altér. minimes
0,4	3,3	-	17 - 10	imméd. après angine	1	I.R.	Sympt.		Glomér. prolif.
0,3	4,3	30	13 - 8	-	6	Rémis.	Sympt.	cush	-
0,5	3,7	30	-	Atteinte rénale Antér. connue	1	Rémis.	Sympt.	0	-
0,3			12 - 8	-	2	Guér.	Cort.	0	-
0,3	4,8	20	14 - 10	-	2	Rémis.	Cort.	0	Altér. minimes
0,3	4,3		14 - 8	-	5	Rémis.	Cort.	0	Glomér. membr.
0,2		30	13 - 8	-	4	Rémis.	Cort.		-
0,5	-		16 - 9	-	1	?	?	0	-
0,3	4,5	40	10 - 6	-	1	Rémis.	Cort.	0	-
0,5			17 - 10	Atteinte rénale antér. connue	3	Rémis.	Cort.	0	-
0,2		70	14 - 8	-	2	Rémis.	Cort.	0	-
1	3,7			Atteinte rénale antér. connue		Décès	Sympt.	+ ap. ACTH	Sclérose glomér.
0,3	4,2		12 - 6	Après angine rouge	2	Rémis.	Sympt.	0	G.M. et prolif.

	NOM	AGE	SEXE	Oedèmes	Albumine/24h	Hématurie/min.	Leucocyturie/min.	Corps biréfr.	Cylindres gran.	Protéinurie	Albumine %	Alpha 2	Beta	Gamma	Cholestérol
35	DUB.	52	F	2		3 000	1 000	0	0	47	↘	↗	↗	↘	4,5
36	DUR.	51	H	2	15	1 500		++	0	43	38	42	12	4	5
37	EUT.	25	H	3		1 600		++	+++	40	38	26	14	15	5,5
38	FEM.	28	F	2	15 - 20	100 000	50 000	0	++++	40	21	27	20	24	4
39	FIC	30	H	2	5 - 10	400 000	16 000	+	++++	48	↘	↗	↗	↗	2,7
40	FIL.	18	H	2	15 - 20	700				48	41	20	23	12	3,2
41	FIX.	23	H	1	10	14 000		++	++	59	↘	↗	↗	↗	2,7
42	FON.	59	F	3	20	100 000		++++	++++	49	↘	↗	↗	↗	7,6
43	FOU.	56	H	3	15 - 30	3 000				40	↘	↗	↗	↘	7
44	FRA.	32	H	2	20 - 30	200				45	↘	↗	↗	↘	4
45	FRA.	15	H	2	5 - 20	19 000		+++		39	30	32	16	18	6
46	GAL.	18	F	3	5 - 10	17 000		++	+++	43	↘	↗	↗	↗	3,7
47	GAR.	38	F	3	20 - 30	500	1 000	++	-	34	27	45	12	6	6
48	GAR.	54	H	2	5 - 10	100 000	10 000	0	++	50	24	15	12	34	2,8
49	GAR.	48	H	3	10	500		++		45	↘	↗	↗	↘	5
50	GAS.	25	F	2	20	9 000		+	+++	47	43	19	27	15	4
51	GAU.	49	H	2	25	160 000		+	+++	49	28	27	29	15	5,1

Urée	N.F.	V.S.	T.A.	MODE DE DEBUT	Nbre poussées	Evolution	Traitement	Complications	P. B. R.
0,3		20	11 - 16	Après Guillain et Barré	1	Rémis.	Cort.	0	-
0,4	3,8	60	14 - 8	-	2	Rémis.	Cort.	0	G.M. et prolif.
0,2	4	40	15 - 10	?	2	I.R.	Sympt.	0	Glom. lobulaire
0,7	4	105	13 - 7	Après angine R.	2	Rémis.	Sympt.	0	Glom. Prolif.
0,7		30	18 - 10	Après angine R.	1	Rémis.	Cort.		-
0,4	4,5		15 - 8	-	1	Rémis.	Cort.		Rein normal
0,4			18 - 10	Atteinte rénale antér. connue	1	I.R.	Sympt.		Glom. lobulaire
0,9	5,2	100	18 - 10	Atteinte rénale antér. connue	2	I.R. et décès	Sympt.	0	-
0,4			15 - 10	-	3	?	Cort.	0	-
0,4		60		-	1	Rémis.	Cort.	0	-
0,4			15 - 9	-	2	Rémis.	Cort.	0	-
1		30	10 - 8	Imméd. après angine rouge	2	I.R.	Cort.	0	Glomér. prolif.
0,3	4,5	50	9 - 7	-	1	Guéris.	Cort.	cush	Rein normal
0,6		30	15 - 10	Antécédents Atteinte rénale	2	Rémis.	Sympt.	0	Sclérose glom.
0,2			11 - 7	-	1	Rémis.	Cort.	0	Glomér. membr.
0,2	4	30	14 - 8	Atteinte rénale antér. connue	2	I.R.	Sympt.	0	Sclérose glom.
0,9	4,1	40		Atteinte rénale antér. connue	3	I.R. et décès	Sympt.	0	

	NOM	AGE	SEXE	Oedèmes	Albumine/24 h	Hématurie/min.	Leucocyturie/mil	Corps biréfring.	Cylindres gran.	Protéinurie	Albumine %	Alpha 2	Beta	Gamma	Cholestérol
52	GEL.	63	F	2	5 - 15	10 000		+	+++	50	↓	↗	↗	↓	3
53	GER.	22	H	1	10 - 15	25 000		-	++	60	↓	↗	↗	↗	2,0
54	GIR.	26	F	3	5 - 15	500		++	+	52	39	18	16	21	3
55	GIR.	26	F	0	5 - 20	1 500		0		54	50	17	13	15	2,5
56	GON.	23	F	3	5 - 15	2 000		0		49	31	20	12	25	2
57	GRA.	20	F	2	5 - 10	2 000		0	0	58	50	14	24	6	2,3
58	GRE.	54	H	3	5 - 15	2 000		++	0	33	↓	↗	↗	↓	6
59	GRES.	29	H	2	5 - 10	50 000		0	0	60	44	25	23	5	5
60	GUE.	45	H	2	15	3 000			0	43	36	29	22	8	5
61	HIL.	22	F	0	10	15 000	5 000	++	+	60	47	15	14	19	3
62	HEY.	25	H	3	20 - 30	500		+++		58	↓	↗	↗	↓	3,1
63	ILH.	29	H	1	15	50 000		+	+++	55	50	16	18	14	3,2
64	JUN.	50	H	3	5 - 20	20 000		0	++	46	↓	↗	↗	↗	4,5
65	JAG.	42	F	3	10	500		++	0	47	↓↓	↗↗	↗	↓	7,5
66	JUN.	29	F	1	10 - 15	3 000		++	+	48	↓	↗	↗	↓	3
67	KLA.	44	H	3	5 - 15	100 000		+	++	56	↓	↗	↗	↓	3
68	LAB.	55	H	2	15	3 000		+	++	50	37	19	24	16	4

Urée	N.F.	V.S.	T.A.	MODE DE DEBUT	Nbre poussées	Evolution	Traitement	Complications	P. B. R.
0,4		30	13 - 9	P.C.E.	3	I.R. et décès	Sympt.	0	Glomér. Prolif.
0,7			17 - 11	Atteinte rénale antér. connue	1	?	Sympt.	0	-
0,2	4,1	45	14 - 9	-		Guéris.	Cort.	0	Glomér. membr.
0,3			13 - 7	Atteinte rénale antér. connue	1	Rémis.	Sympt.	0	G.M. et prolif.
1		30	18 - 11	?	1	I.R. et décès	Sympt.	0	-
0,3	4,9		13 - 7	?	1	Rémis.	Cort.	0	G.M. et prolif.
0,3	3,8	80	16 - 9	-		Chron.	Cort.	0	-
0,4	4,1	40	20 - 13	Atteinte rénale antér. connue	6	I.R.	Cort.	0	-
0,4	4,4		13 - 7	-	2	I.R.	Cort.	0	Glomér. membr.
0,2		50	12 - 8	-	2	Rémis.	Cort.	cush	Rein normal
0,2	3,9	70	13 - 9	-	chr.	Décès	Cort.	CPA	Altérations min.
0,5			20 - 10	-	2	I.R.	Sympt.	0	-
0,7	3,8	50	16 - 10	Atteinte rénale antér. connue	2	Rémis.	Sympt.	0	-
0,3	4,1	60	13 - 8	-	1	Guéris.	Cort.	0	-
0,2		25	13 - 10	-	2	Rémis.	Cort.	cush	-
0,4	3,4		24 - 12	Atteinte rénale antér. connue	3	I.R. et décès	Sympt.		Sclérose glomér.
0,3			20 - 10		1	Rémis.	Sympt.		

	NOM	AGE	SEXE	Oedèmes	Albumine/24h	Hématurie/min.	Leucocyturie/min.	Corps biréfr.	Cylindres gran.	Protéinurie	Albumine %	Alpha 2	Beta	Gamma	Cholestérol
69	LAG.	22	H	2	5 - 15	600		+	++	60	50	17	18	9	2,5
70	LAL.	23	H	2	10 - 40	2 000	1 000	++		58	↓	↑	↑	↓	7
71	LALY.	31	H	2	5 - 15	500 000		0	0	40	47	17	18	11	5
72	LAU.	39	F	2	5 - 30	20 000		0	+++	35	43	27	17	10	2
73	LAUV.	34	H	1	5 - 15	3 500		++	++	55	↓	↑	↑	↓	2,5
74	LEB.	53	F	1	5 - 15	10 000		+	++	50	↓	↑	↑	↑	3
75	LEG.	48	H	1	5 - 10	100 000		++	+	55	↓	↑	↑	↑	3,5
76	LEM.	38	F	3	10	1 000	1 000	++	++	55	↓	↑	↑	↓	4,5
77	LEMM	40	F	2	5 - 10	200				60	50	16	22	9	4
78	LES.	64	F	2	5 - 10	20 000			++	53	↓	↑	↑	↑	3
79	LET.	65	F	2	10 - 20	50 000			++	52	↓	↑	↑	↓	3
80	LIX.	26	F	2	5 - 20	5 000				52	↓	↑	↑	↑	4
81	LOR.	40	H	2	10 - 15	2 000		+++	+++	39	38	24	22	10	5,5
82	LOU.	32	H	3	20	100 000		++	+++	40	↓	↑	↑	↑	6
83	LUG.	31	H	2	20	600		+++		44	↓	↑	↑	↓	3,5
84	MAR.	20	F	0	10	50 000		+++	++++	60	↓	↑	↑	↑	3,5
85	MARI	30	F	2	5 - 15	5 000		++		52	47	18	19	10	4

Urée	N.F.	V.S.	T.A.	MODE DE DEBUT	Nbre poussées	Evolution	Traitement	Complications	P. E. R.
0,8		40	16 - 10	Atteinte rénale antér. connue	2	I.R.	Sympt.	0	Sclérose gén.
0,3	4,4		12 - 8	-		Chron.	Cort.	cush	Glomér. membr.
0,2	4,2	50	12 - 7	-	2	Rémis.	Cort.	0	Glomér. membre
0,4		60	13 - 9		1	Rémis.	Sympt.		-
0,3	4,5	10	17 - 8	Atteinte rénale antér. connue	2	I.R.	Sympt.	0	Glomér. membr.
0,2	4,5	55	14 - 8	?	2	I.R.	Sympt.		-
0,5		85	17 - 10	Atteinte rénale antér. connue	2	Rémis.	Sympt.		-
0,2		60	15 - 9	-	2	Guéris.	?		-
0,4	4	50	14 - 8	-	2	Rémis.	Cort.	cush	G.M. + prolif.
0,3	3,7		16 - 9	Atteinte rénale Antér. connue	3	I.R.	Sympt.	0	-
0,6		25	22 - 9	Atteinte rénale antér. connue	1	Rémis.	Sympt.	0	-
0,3	4,8	50	17 - 10	?		Chron.	Sympt.		-
			13 - 8	-	1	Rémis.	Sympt.		-
1,9		90	11 - 7	Angine rouge imméd. avant	1	I.R. et décès	Cort.		-
0,4		45		-		Chron.	Cort.		-
0,3	4,3	86	15 - 10	Atteinte rénale antér. connue	2	Rémis.	Sympt.		-
0,2	4,9		14 - 8	-	1	Rémis.	Cort.		Altérations min.

	NOM	AGE	SEXE	Oedèmes	Albumine/24 h	Hématurie/min.	Leucocyturie/min.	Corps biréfr.	Cylindres gran.	Protéinurie	Albumine %	Alpha 2	Beta	Gamma	Cholestérol
86	MART	33	H	2	15	20 000			++	52	↓	↑	↑	↓	3,2
87	MAT.	18	H	2	5 - 10	4 000		+		49	35	17	17	24	2,2
88	MAS.	52	H	2	5 - 10	500		0	0	60	45	18	21	12	3
89	MAT.	47	H	0	5 - 20	8 000			++	36	37	30	25	5	4
90	MER.	16	F	2	10	40 000	30 000	0	++	48	42	19	22	11	6
91	MIR.	29	H	0	5 - 10	3 000	2 000	+++	+++	53	↓	↑	↑	↑	3,8
92	MOU.	34	H	2	5 - 10	5 000		0	0	40	29	32	19	11	5
93	MRO.	20	H	0	15	10 000		0	++++	60	↓	↑	↑	↑	2,6
94	MUL.	20	H	1	5 - 20	25 000		+	++	60	↓	↑	↑	↓	3
95	NIE.	34	H	2	5	800	1 000	++	+	60	↓	↑	↑	↓	3,3
96	NYS.	40	H	3	15 - 20	300 000	50 000	0	++++	40	↓	↑	↑	↓	3
97	OBE.	52	H	2		10 000		+	++	56	40	18	24	12	4
98	OCH.	43	H	2	20	900		+++	0	45					5
99	OKS.	49	F	3	30	500		+++	0	40	↓	↑	↑	↓	6
100	OLL.	20	H	2	10 - 20	35 000		++		55					3
101	PAC.	54	H	2	20	50 000			++	45	44	24	26	5	4,2
102	PAS.	25	H	2	10	100 000		++	+++	46	40	23	26	10	5

Urée	N.F.	V.S.	T.A.	MODE LE DEBUT	Nbre poussées	Evolution	Traitement	Complications	P. B. R.
0,2	4,6		13 - 9	Atteinte rénale antér. connue	1	Rémis.	Sympt.		Glomér. lobulaire
0,4		40	15 - 10	-	1	Rémis.	Cort.		Altérations min.
0,3			15 - 10	-	1	Rémis.	Cort.		Altérations min
0,6		25		Angine rouge immédiat. avant	1	I.R.	Cort.		Glomér. prolif.
0,6		100	13 - 9	Angine rouge immédiat. avant		Rémis.	Sympt.		-
0,9	3,9	50		Atteinte rénale antér. connue	3	I.R.	Sympt.	0	Sclérose gén.
0,4		63		-	1	?	Sympt.	0	
0,6		30	14 - 9	Atteinte rénale antér. connue	1	?	Sympt.	0	Sclérose gén.
0,6			17 - 10	-	1	?	Sympt.		-
0,4	4,1	43	13 - 9	-	3	Rémis.	Cort.		-
0,7	2,3	50	18 - 10	Angine immédiat. avant	1	I.R. et décès	Sympt.		-
0,4			20 - 12	Atteinte rénale antér. connue	1	Rémis.	Sympt.		-
0,6		60	13 - 7	Bain froid pro- longé	1	Rémis.	Cort.	0	Rein normal
0,4			14 - 8	-	1	Guéris.	Cort.	0	Glomér. membr.
0,2		40		Atteinte rénale antér. connue	1	?			-
0,4		50	16 - 10	Atteinte rénale antér. connue	2	Rémis.	Cort.		-
0,6		42	18 - 10	Immédiat. après angine rouge	1	I.R.	Sympt.		G.M. + prolifér.

	NOM	AGE	SEXE	Oedèmes	Albumine/24 h	Hématurie/min.	Leucocyturie/min.	Corps biréfring.	Cylindres gran.	Protéinurie	Albumine %	Alpha 2	Beta	Gamma	Cholestérol
103	PER.	40	F	1	5	50 000		0	+++	60	41	14	7	35	4
104	PET.	17	H	0	10	200 000		++	+++	47	↓	↑	↑	↓	↓
105	PIN.	23	H	1	5 - 15	190 000		++++	++++	60	↓	↑	↑	↓	3
106	PIV.	26	F	3	15	500		++	0	55	↓	↑	↑	↓	6
107	POY.	26	H	2	10 - 20	150		++		50	↓	↑	↑	↓	4
108	PRI.	39	H	2	10 - 25	500				41	27	28	15	12	3
109	REN.	60	H	2	4	2 000		++		41	↓	↑	↑	↓	4
110	REY.	33	H	2	5 - 15	70 000	7 000		++	59	37	18	23	18	3
111	RHE.	17	F	2	5 - 10	10 000		+	++++	55	↓	↑	↑	↑	3
112	SAN.	46	H	2	10 - 20	500		++++	0	40	32	32	15	9	9
113	SANC.	19	H	1	30	2 000			++	49	41	23	20	8	4
114	SAV.	40	F	0	15 - 30	10 000	5 000	++	++	50	20	26	14	15	3
115	SCI.	55	H	1	5 - 10	700		++	0	49	42	22	18	9	5
116	SEN.	58	H	0	5 - 30	300 000	50 000		++	32	38	20	17	13	
117	SIC.	62	F	2	5 - 20	500	500	++	0	55	38	19	34	5	9
118	SOL.	34	F	2	15	4 000	2 000			50	43	24	13	16	4
119	STE.	35	H	2	5 - 15	600		++	++	60	43	17	23	16	

Urée	N.F.	V.S.	T.A.	MODE DE DEBUT	Nbre poussées	Evolution	Traitement	Complications	P. B. R.
0,6	3,8	30		Angine un mois avant	1	?			-
0,3			14 - 8			Chron.	Sympt.		-
0,8	3,1	35	23 - 12	Atteinte rénale antér. connue	1	I.R.	Sympt.		-
0,2	4,3	45	13 - 8	-	2	Guéris	Extrait thyroïd	0	-
0,4	4,2		11 - 7	-	3	Rémis.	Cort.	0	-
0,4	4,9	80	14 - 8	-	1	?		0	Glomér. membr.
0,3	3,6		15 - 8	-	1	Rémis.	Sympt.		-
0,2			15 - 9	?	1	I.R.	Sympt.		G.M. + prolif.
0,3		80	12 - 8	Atteinte rénale Antér. connue	3	Rémis.	Sympt.		-
0,3		45	14 - 10	-	3	Rémis.	Cort.		-
0,4		40	11 - 8	-	4	Rémis.	Cort.		-
0,6	3,9	40	14 - 9	Atteinte rénale antér. connue	2	I.R.	Sympt.		Sclér. glomérul.
0,4	4,2	42	14 - 8	-	3	Rémis.	Cort.		-
0,7			24 - 12		1	I.R.	Sympt.		-
0,4	4,6	50	12 - 8	-	2	Rémis.	Cort.		Rein normal
0,3	4,5		11 - 7	Immédiat. après angine rouge	2	Rémis.	Sympt.		G.M. et prolif.
0,3			15 - 10	Atteinte rénale antér. connue	2	I.R.	Sympt.		Sclér. glomérul.

	NOM	AGE	SEXE	Oedèmes	Albumine/24 h	Hématurie/min.	Leucocyturie/min.	Corps biréfr.	Cylindres gran.	Protéinurie	Albumine %	Alpha 2	Beta	Gamma	Cholestérol
120	STO.	52	H	2	5 - 10	2 000		++	+	50	45	18	24	8	4
121	STR.	54	H	1	10 - 15	10 000	2 000	++++	0	60	46	27	20	10	3,
122	TAU.	21	F	2	5 - 15	35 000	5 000			50	45	21	17	13	3,
123	THI.	18	F	3	10 - 20	50 000		++++	++++	37	40	18	22	18	6
124	TOU.	15	F	2	10 - 20	1 500		++		55	37	23	16	11	4,
125	TWO.	37	H	2	10	500		++		44	45	20	16	15	4
126	TWOR	15	F	2	10 - 100	70 000		++		47	41	22	18	10	9
127	VAN.	36	H	3	10 - 20	50 000	30 000		++	40	↘	↗	↗	↗	3
128	VER.	59	F	2	30	5 000		++		38	22	28	26	18	5
129	VOI.	63	H	1	10	35 000		+	+++	60	47	18	20	12	4
130	WAL.	46	H	3	10 - 40			+++	++	49	25	32	30	14	7

Urée	N. F.	V. S.	T. A.	MODE DE DEBUT	Nbre pous-sées	Evolution	Traitement	Complications	P. B. R.
0,4	5,5	65	15 - 9	-	4	Rémis.	Cort.	0	Altérations min.
0,3	4,7	62	14 - 9	-	3	Rémis.	Cort.		-
0,2	4,6		12 - 8	Angine rouge deux mois avant	1	?			Glomér. prolif.
1		35	16 - 10	Après vaccinat.	1	I. R.	Sympt.		-
0,2		42	15 - 9	Angine un mois avant	1	?	Sympt.		-
0,2			15 - 10	-	1	Rémis.	Cort.	cush	-
0,4	4,7	92	13 - 7	-	3	Rémis.	Cort.	cush	Altérations min.
0,7	2,3	40	16 - 10	?		I. R. et décès	Sympt.		-
0,4			13 - 7	-	?	?			-
0,9	4,5	89		Atteinte rénale antér. connue	2	I. R.	Sympt.		-
0,3	4,9	50	14 - 8	-	10	I. R.	Sympt.		Sclér. glomérul.

Syndromes néphrotiques secondaires

	NOM	AGE	SEXE	Etiologie	Oedèmes	Albumine/24 h	Hématurie/min.	Leucocyturie/min.	Corps Biréfring.	Cylindres gran.	Protéinurie	Albumine %	Alpha 2	Beta	Gamma	Cholestérol
1	BAH.	47	H	AMY	1	5 - 10	250 000		+	0	58	39	19	18	26	3
2	BAN.	32	H	I.C.	3	5 - 10	500		+		51	40	20	21	12	2,7
3	BAU.	84	H	N.I.	2	10 - 20	10 000	8 000 000		+++	60	↘	↗	↗	↗	2,5
4	BEL.	73	H	I.C.	3	15	5 000		0		25	35	30	21	11	6
5	BER.	56	H	THR	3	5 - 10	4 000	1 000	++		40	47	15	23	12	3
6	BOH.	45	H	AMY	3	5 - 10	20 000		++		48	42	16	20	16	3
7	BOUL	38	H	KAH	2	10	30 000		+	++	65	30	12	16	36	2
8	BOUN	25	H	AMY	0	5 - 10	5 000		++		60	48	14	19	14	3
9	BRU.	21	F	Hg	2	10 - 15	500	1 000	++		44	50	14	14	16	3
10	CAL.	20	H	HOD	3	15 - 25	1 000		++		40	40	18	20	16	4
11	CAL.	51	F	KW	1	10	10 000	4 000	+++		60	45	14	21	17	3
12	CHA	59	F	AMY	3	10 - 30	500		++		29	24	40	7	24	6
13	COM.	60	H	KW	1	5 - 10	5 000		++	+	60	50	18	22	5	4
14	COU.	60	H	KW	1	5	6 000	10 000			60	32	20	31	12	2
15	DED.	59	H	AMY	2	10 - 15	4 000				48	45	18	18	16	3
16	DEL.	70	H	AMY	0	5 - 10	5 000		+	++	60	↘	↗	↗	↘	4
17	DEN.	72	F	KW	2	10 - 15			+++		44	41	17	22	18	2

Urée	N. F.	V S.	T. A.	Nbre poussées	Evolution	P. B. I.	REMARQUES
0,3		40	13 - 7		?	—	Tuberculose pulmonaire chron. Rouge Congo 70 %
0,6	8	2	14 - 7	3	Rémis.	—	Tétralogie
0,7		30	17 - 9		I. R. et décès	Néphrite interst.	Infection urinaire chronique Septicémie colibacilles
0,4		53	16 - 8		Décès	—	Décès - Stokes-Adam
0,5		20	16 - 10		Chron.	Lésions tubulo-interst. diffuses	Traumatisme lombaire grave
0,3		22			Chron.	—	Tuberculose chronique
	4,1	60			?	Lésions tubulo-interst. diffuses	
0,3		30			Chron.	—	Tuberculose chronique Rouge Congo 75 %
0,4			15 - 10		Rémis.	—	Calomel
0,4					Guéris.	—	
0,4			16 - 8		?	—	Complications dég. multiples
0,5		40	11 - 7		I. R.	Amylose massive	S. N. apparu après traitement corticoïde pour eczéma
1			17 - 9		I. R.	KW + N. I.	Complications dégén. multiples
			21 - 13		Chron.	KW + N. I.	Infarctus - H. T. A. - I. C. C.
0,7			23 - 10		I. R.	Amylose	Amylose primitive
0,4					Décès	Amylose	Tuberculose pulmonaire chron. Rouge Congo 90 %
0,3 2 9	30		20 - 10		?	—	Complications dégénératives Cancer estomac

	NOM	AGE	SEXE	Etiologie	Oedèmes	Albumine/24h	Hématurie/min.	Leucocyturie/min.	Corps birefring.	Cylindres gran.	Protéinurie	Albumine %	Alpha 2	Beta	Gamma	Cholestérol
18	DEP.	31	H	AMY	2	5 - 20	1 400		+++		52	39	20	23	15	
19	DUL.	57	F	KW	3	10 - 20	10 000	30 000	++++		60	↘	↗	↗	↗	
20	DUP.	34	F	N.I.		20 - 30	9 000	250 000	++	++	40	17	30	33	20	3
21	FAV.	50	F	AMY	0	5 - 10	500		++		51	48	29	13	3	2
22	FOL.	65	H	AMY	2	5 - 10	3 000			+++	50	45	25	20	8	5
23	FOR.	20	F	LED	2	5	100 000	50 000	++		42	39	21	19	20	1
24	FRA.	30	F	BI	2	10	1 000		+++		45	40	18	20	16	
25	FUS.	44	F	AMY	0	25	1 000		++		60	↘	↗	↗	↘	1
26	GER.	17	F	LED	0	5	300 000	500	++		52	40	18	13	25	
27	GIN.	50	H	AMY	1	5 - 10	1 000		++		39	35	21	26	13	2
28	GRE.	32	H	Hg	3	20	2 000	600	++		57	50	18	12	10	3
29	KRI.	50	H	AMY	2	15 - 30	20 000		+++	++	52	41	18	22	12	3
30	KUH.	60	F	KW	3	5 - 15	10 000	5 000	++		59	↘	↗	↗	↗	1
31	LAS.	45	H	N.I.	1	10 - 15	45 000	500 000	++	++	43	30	23	15	23	2
32	LES.	31	F	N.I.	2	15 - 30	100 000	1 M.			42	41	19	22	13	8
33	LHO.	51	H	LED	2	5 - 20	30 000	80 000	+	+++	59	50	13	16	18	
34	LOU.	55	H	KW	0	10	15 000	30 000			60	43	12	26	15	

Urée	N.F.	V.S.	T.A.	Nbre poussées	Evolution	P. B. R.	REMARQUES
,3	3,8		11 - 7		Rémis.	Amylose	Abcès sous prhén. + Pleurésie purulente
,6	4,2		20 - 10		Chron.	—	Complications dégénératives multiples
			13 7	2	Rémis.	Néphrite interst. + glomér. prolif.	Malformation du bas-appareil urinaire
,4		30		1	I.R.	Amylose massive	Amylose primitive
,8			10 - 6		Décès	Amylose massive	Mort en état de cachexie
,2		70	11 - 7	1	Rémis.	L.E.D.	S.N. apparu 3 ans après début clinique du L.E.D.
,2		40	11 - 7		Rémis.	—	Traitement par Bi pour syphilis
,3		20			?	—	Pott
,2		60	10 - 6		I.R.	L.E.D.	
,5			11 - 5		Décès	—	Tuberculose pulmonaire chron. Rouge Congo 85 %
,5		70	15 - 10		Guéris.	Glomér. membr.	
,4		45	15 - 10		I.R.	Amylose	Tumeur vésicules séminales
,6			17 - 11	3	Décès	—	Décès en insuffisance cardiaque
,5		125			Rémis.	Néphrite interst. Sclér. glomérul.	Infection urinaire chronique
,4		85	13 - 9	1	Rémis.	Néphrite interst.	Lithiase rénale D. Rémission après intervention chirurgicale
,8		30		1	?	LED	
,6			18 - 9		Chron.	K. W.	Complications dégén. multiples

	NOM	AGE	SEXE	Etiologie	Oedèmes	Albumine/24h	Hématurie/min.	Leucocyturie/min.	Corps biréfring.	Cylindres gran.	Protéinurie	Albumine %	Alpha 2	Beta	Gamma
35	ICE.	22	H	AMY	0	10 - 15	800				59	44	21	21	7
36	JAC.	59	H	AMY	2	5 - 10	1 000				56	↘	↗	↗	↘
37	HOL.	52	F	K. W.	1	10 - 20	10 000	20 000			55	30	13	31	20
38	MAG.	59	H	AMY	1	5 - 15	50 000		++++		60	↘	↗	↗	↘
39	MAN.	18	H	AMY	2	5 - 10	24 000		++	++	47	31	13	15	34
40	MARG.	62	F	AMY	1	5 - 10	5 000		++		40	21	30	20	20
41	MART	28	H	AMY	0	5 - 10	60 000		++	++	60	36	18	18	26
42	MAZ.	48	F	THER	3	5 - 10	15 000		++		45	32	25	20	20
43	MEN.	45	H	Hg	3	10 - 15	100 000	6 000	++		59	47	14	18	16
44	MER.	16	H	PRh	1	5	1 M.		+++		45	↘	↗	↗	↘
45	MIR.	48	H	AMY	0	5 - 10	300			0	44	38	23	20	15
46	MON.	49	H	AMY	3	15 - 20	10 000		++++		59	31	27	27	7
47	NIV.	35	H	Bi	3	10 - 15	500		++++		54	40	20	19	12
48	OLC.	50	H	AMY	2	10	150 000		++	+++	60	45	18	22	11
49	POM.	54	H	AMY	2	10 - 25	2 500			++	40	10	38	40	6
50	PAL.	50	H	KW	1	5	110 000	24 000	+++		55	50	14	16	14
51	PIE.	47	H	AMY	2	10 - 20	1 000		++		40	38	19	20	15
52	PIP.	61	F	N. I.	2	5 - 15	10 000	20 000	++	++	57	↘	↗	↗	↘

Urée	N. F.	V. S.	T. A.	Nbre poussées	Evolution	P. B. R.	REMARQUES
0,4			11 - 7		?	Amylose massive	Amylose primitive Rouge Congo 95 %
0,3		45			?	—	Néo poumon . Rouge Congo 60 %
0,3			18 - 11		Rémis.	—	Complications dégén. multiples
0,4		40	19 - 10		Chron.	—	Suppuration pleurale chronique
1,4		45	13 - 10		I. R.	Amylose massive	Tuberculose pulmonaire chronique
0,8		27	12 - 8		Décès	Amylose massive	Cancer digestif
0,7		40	9 - 6		I. R.	Amylose massive	Tuberculose osseuse chronique
0,3		110	12 - 6		Chron.	—	Traumatisme lombaire grave dans les antécédents
0,3			20 - 10	1	Rémis.	Rein normal	Diurétiques mercuriels
0,6		115	13 - 7	1	Rémis.	—	Corticoïdes donnent aggrav. pass.
0,3		40	12 - 7	1	I. R.	Amylose	Ostéomyélite chronique
0,5		50	15 - 9	2	I. R. et décès	Amylose	Tuberculose pulm. chronique
0,2		110	17 - 10	1	Rémis.	Glomér. membr.	Bismuth pour syphilis
2,6			11 - 7		I. R. et décès	Amylose	Ostéomyélite chronique
0,3			11 - 7		?	Amylose	Insuffisance respir. chronique
0,6			18 - 13		I. R.	K. W. + N. I.	
		40			?	—	Tuberculose chronique + P. C. E.
0,6		35	25 - 12		Rémis	N. I. + sclérose glomérulaire	Infection urinaire chronique

	NOM	AGE	SEXE	Etiologie	Oedèmes	Albumine/24 h	Hématurie/min.	Leucocyturie/min.	Corps biréfring.	Cylindres gran.	Protéinurie	Albumine %	Alpha 2	Bêta	Gamma	Cholestérol
53	PUL.	15	H	HOD.	2	20 - 30	500		0		50	↙	↗	↗	↘	4
54	RET.	78	F	N.I.	3	5 - 20		1 M.			48	30	26	25	13	4
55	REU.	48	H	N.I.	2	10 - 25		50 000	++		49	35	21	22	20	4
56	REY.	33	F	I.C.	3	10 - 20	500	500	0		50	38	16	20	20	1
57	ROC.	50	H	N.I.	3	15 - 20	1 M.	1 M.	++		43	40	20	24	14	2
58	ROD.	26	H	AMY	2	15	1 000		++		26	24	32	19	22	4
59	SAR.	58	H	AMY	2	15 - 20	1 000		+++		40	30	25	20	17	4
60	SART.	35	F	AMY	1	5 - 10	24 000		++		51	37	20	13	24	2
61	SAU.	61	H	AMY	2	10 - 30	10 000		+		31	42	20	23	11	1
62	SIE.	40	H	AMY	3	5 - 15	30 000		++	++	60	↘	↗	↗	↘	4
63	SPR.	52	F	AMY	2	10 - 40	5 000				50	38	22	24	12	4
64	THU.	24	F	N.I.	3	15	10 000	8 M.			52	39	25	20	13	4
65	TON.	60	H	AMY	1	10	20 000		++		47	41	21	22	14	3
66	TOR.	42	F	AMY	0	10	500				59	41	15	17	25	1
67	VAB.	57	F	AMY	3	15	6 000				53	16	33	16	32	2
68	VAL.	65	F	KW	3	15	5 000	5 000			33	53	14	18	11	1
69	VALL	33	F	Au	2	10 - 40	600	1 000	++		50	40	13	20	27	4
70	ZAS.	68	H	I.C.	2	15	1 000		++		60	44	14	14	26	4

Urée	N.F.	V.S.	T.A.	Nbre poussées	Evolution	P. B. R.	REMARQUES
0,3			13 - 7	1	?	Rein normal	
1,2				1	I.R. et décès	N.I. + sclérose glomérulaire	Cystite chronique
0,2		40	14 - 8	2	Rémis.	—	Cystite chronique
0,3			13 - 7	1	I.R. et décès	—	Rétrécissement mitral décomp.
0,7		45	18 - 7		I.R.	—	Infection urinaire chronique
0,2		105	16 - 10		Chron.	Amylose massive	Tuberculose pulmonaire chronique Rouge Congo 100 %
0,4		40	11 - 7		Chron.	Amylose	Amylose primitive hépato-rénale
0,5		58	13 - 10		I.R.	Amylose massive	Amylose primitive
0,4				1	I.R.	—	Néoplasma probable Rouge Congo 60 %
0,2		45	12 - 9		I.R. et décès	Amylose massive	Tuberculose pulmonaire chronique Rouge Congo 70 %
0,3			14 - 9		?	—	P. C. E.
0,9			20 - 11	1	Rémis.	N.I.	Cystite chronique
0,4		64	15 - 9		I.R.	Amylose	Tuberculose pulmonaire Cancer amygdale
0,5		40			I.R.	Amylose + sclérose glomérulaire	DDB. Syndr. néphr. apparu après tr. corticoïde pour ins. respir.
0,2		80		1	I.R. et décès	Amylose massive	Fibrose pulmonaire
0,6		45	20 - 12		Chron.	—	Complications dégén. multiples
0,3			13 - 7		Rémis.	—	Chrysothérapie pour P.C.E.
0,5		60	15 - 10	1	?	Glomér. membr.	Asystolie

BIBLIOGRAPHIE

1. ABEL (E.) et SIMONIN (J.). — A propos d'un cas de néphrose amyloïde.
Rev. méd. Nancy, 1946, **71**, 213-215.
2. ADAMS (D.-A.). — The pathophysiology of the nephrotic syndrome.
Arch. intern. Med., 1960, **106**, 117-142.
3. ADDIS (T.) and OLIVER. — *The renal lesion in Bright's disease*.
New-York, P.B. Hoeber ed., 1931.
4. ALEXANDER (C.-S.) and HUNT (V.-R.). — Inhibition of aminonucleoside nephrosis in rats. I. The effect of adenine, adenosine and adenosine triphosphate.
Amer. J. Path., 1961, **38**, 23-37.
5. ALLEN (A.-C.). — The clinocopathologic meaning of the nephrotic syndrome.
Amer. J. Med., 1955, **18**, 277-314.
6. ARNEIL (G.-C.). — One hundred and sixty-four children with nephrosis.
Lancet, 1961, **2**, 1103-1110.
7. ARNEIL (G.-C.). — Proceeding of the tenth annual conference on the nephrotic syndrome.
National kidney disease Foundation. J. Metcoff, 1959, p. 249.
8. BARNETT (H.-L.) and EDER (H.-A.). — Nephrotic syndrome.
J. chron. Dis., 1957, **5**, 108-121.
9. BARNETT (H.-L.), SIMONS (D.-J.) and WELLS (R.-E.). — Nephrotic syndrome occurring during tridione therapy.
Amer. J. Med., 1948, **4**, 760-764.
10. BATZENSCHLAGER (A.), MÉRIAN (E.) et POITE (A.). — Lésions glomérulaires dans la thrombose des veines rénales avec syndrome néphrotique.
Ann. Anat. Path., 1958, **3**, 294-314.
11. BAUER (W.-C.) and ROSENBERG (B.-F.). — A quantitative study of glomerular enlargement in children with tetralogy of Fallot: a condition of glomerular enlargement without an increase in renal mass.
Amer. J. Path., 1960, **37**, 695-708.
12. BAXTER (J.-H.). — Hyperlipoprotidémie dans la néphrose.
Arch. intern. Med., 1962, **109**, 742-757.
13. BAXTER (J.-H.), GOODMAN (H.-C.), ALLEN (J.-C.). — Effects of infusions of serum albumin on serum lipids and lipoproteins in nephrosis.
J. Clin. Invest., 1961, **40**, 490-498.
14. BAXTER (J.-H.), GOODMAN (H.-C.) and HAVEL (R.-J.). — Serum lipid and lipoproteins alteration in nephrons.
J. Clin. Invest., 1960, **34**, 455-465.
15. BEATTIE (J.-W.). — Nephrotic syndrome following sodium bismuth tartrate therapy in rheumatoid arthritis.
Ann. rheumat. Dis., 1953, **12**, 144-146.
16. BECKER (E.-L.). — The nephrotic syndrome in adults.
Bull. N.Y. Acad. Med., 1962, **38**, 3-20.
17. BELL (E.-T.). — The relation of lipid nephrosis to nephritis.
Ann. intern. Med., 1932, **6**, 167-182.

19. BELL (E.-T.). — A clinical and pathological study of subacute chronic glomerulonephritis including lipoid nephrosis.
Amer. J. Path., 1938, **14**, 691-736.
19. BELL (E.-T.). — Lipoid nephrosis.
Amer. J. Path., 1929, **5**, 587-622.
20. BERGER (J.), MICHELSEN (P.) et GALLE (P.). — Les syndromes néphrotiques avec dépôts intermembrano-épithéliaux.
J. Urol. Nephrol., 1961, **67**, 52-57.
21. BERGER (J.), MONTERA (H. de) et GALLE (P.). — Etude de 100 biopsies rénales de syndromes néphrotiques.
Arch. Anat. Path., 1961, **9**, 313-322.
22. BERMAN (L.-B.) and SCHREINER (G.-E.). — Clinical and histological spectrum of the nephrotic syndrome.
Amer. J. Med., 1958, **24**, 249-267.
23. BERGSTRAND (A.) and BUCHT (H.). — Electron microscopy and renal function in amyloidosis of the kidneys.
J. Path. Bact., 1961, **81**, 495-503.
24. BERTRAND-FONTAINE (M.-M.) et NENNA (A.). — Les formes œdémateuses pseudo-néphrotiques de la néphrite ascendante.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1954, **70**, 1013-1018.
25. BERTRAND-FONTAINE (T.-H.), SCHNEIDER (J.), NENNA (A.). — Etude clinique des néphrites ascendantes.
J. Urol., 1954, **60**, 729-752.
26. BIRON (P.), KOIW (E.), NOWACZYNSKI (W.), BROUILLET (J.) and GENEST (J.). — The effects of intravenous infusions of valine-5-angiotensin II and other pressor agents on urinary electrolytes and corticosteroids, including aldosterone.
J. clin. Invest., 1961, **40**, 338-347.
27. BJORNEBOE (M.), BRUN (C.), GORMSEN (H.), IVERSEN (P.), and RAASCHOU (F.). — The nephrotic syndrome: histological changes illustrated by means of biopsy of the kidney.
Acta med. scand., 1952, **142** (suppl. 266), 233-248.
28. BLAINEY (J.-D.), BREWER (D.-B.), HARDWICKE (J.) and SOOTHILL (J.-F.). — The nephrotic syndrome. Diagnosis by renal biopsy and biochemical and immunological analysis related to the response to steroid therapy.
Quart. J. Med., 1960, **29**, 235-256.
29. BLACKMAN (S.-S.), GOODWIN (W.-E.), BUELL (M.-V.). — On relation of total protein and of globulin in the urine and pathogenesis of certain renal lesions in Bright's disease.
Bull. Johns Hopkins Hosp., 1941, **69**, 397-467.
30. BOGDODOFF (M.-D.), ESTE (E.-M.), FRIEDBERG (S.-J.) and KLEIN (R.-F.). — Fat mobilization in man.
Ann. intern. Med., 1961, **55**, 328-338.
31. BOULET (P.), MIROUZE (J.), BARJON (P.), FABRES (S.) et DAUVERCHAIN (T.). — Etude clinique et biologique de 100 néphropathies diabétiques. XXXIII^e Congrès fr. Méd., Paris, 1961.
Masson et Cie ed., 1962, Vol. communications, p. 1-8.
32. BOULET (P.), MIROUZE (J.), BARJON (P.) et MANDINA (A.). — Valeur des investigations entreprises pour découvrir une thrombose des veines rénales au cours du syndrome néphrotique de l'adulte.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1959, **75**, 657-664.
33. BROUSTET (P.), DUBOURG (G.), BRICAUD (H.), GAZEAU (J.), MULLON (P.), CABANIEU (G.), FONTAN (F.) et COTTIN (D.). — Albuminuries massives au cours des péricardites constrictives traitées par les diurétiques mercuriels.
Arch. Mal. Cœur Vv., 1957, **50**, 169-175.

34. BURACK (W.I.R.), PRYCE (J.), GOODWIN (J.-F.). — A reversible nephrotic syndrome associated with congestive heart failure.
Circulation, 1958, **18**, 562-571.
35. BURCH (R.-R.), PEARL (M.-A.), STERNBERG (W.-H.). — A clinicopathological study of the nephrotic syndrome.
Ann. intern. Med., 1962, **56**, 54-67.
36. BURCH (G.-E.) and WHITE (H.-A.). — The use of chlorothiazide in the nephrotic syndrome.
Arch. intern. Med., 1959, **103**, 369-380.
37. BURSTON (J.), DARMADY (E.-M.) and STRANACK (F.). — Nephrosis due to mercurial diuretics.
Brit. med. J., 1958, **1**, 1277-1279.
38. CALCAGNO (P.-L.) and RUBIN (M.-I.). — Physiologic considerations concerning corticosteroid therapy and complications in the nephrotic syndrome.
J. Pediat., 1961, **58** 686-706.
39. CARTWRIGHT (G.-E.), BUBLER (C.-J.) and WINTROBE (M.). — Studies on copper and iron metabolism in the nephrotic syndrome.
J. Clin. Invest., 1954, **33**, 685-698.
40. CHAPTAL (J.), JEAN (R.), CAMPO (C.), ABRAM (D.). — Conceptions actuelles de la néphrose lipidique et de son traitement.
Presse méd., 1955, **63**, 264-267.
41. CHINARD (F.-P.). — Therapy in the nephrotic syndrome in adults.
J.A.M.A., 1961, **178**, 312-317.
42. COBLENTS (B.), MAURICE (P.), LIMA (E.), HEBERT (J.) et LENEGRE (J.). — Evolution de l'albuminurie et de l'azotémie sous l'influence des diurétiques mercuriels au cours du traitement de l'insuffisance cardiaque.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1954, **70**, 764-774.
43. COMBES (P.-F.). — La glomérulose diabétique.
Thèse Méd., Toulouse, 1960.
44. COURSAGET (J.), RICHEL (G.), NORDMANN (R.) et HAMBURGER (J.). — Elimination urinaire des albumines marquées par l'iode radioactif chez le sujet atteint de néphrose lipidique.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1952, **68**, 1178-1186.
45. CROSNIER (J.), SLAMA (R.) et de MONERA (H.). — Les lupoérythémato-néphrites.
Presse méd., 1960, **68**, 148-151, 371-374.
46. DALGAARD (O.-Z.). — Electron microscopic examinations of renal biopsy material from two patients with so called genuine lipoide nephrosis.
Ugeskr. laeg., 1958, **120**, 1358-1363.
Summary in: *J.A.M.A.*, 1959, **169**, 652.
47. DAUGHERMY (G.-W.), BROADBENT (J.-C.), BROWN (A.-L.). — Chronic constrictive pericarditis associated with the nephrotic syndrome. Report of one case.
Proc. Mayo Clin., 1962, **37**, 282-288.
48. DAVIDSON (J.-D.), WALDMANN (T.-A.), GOODMAN (D.-S.), GORDON (R.-S.). — Protein-losing gastroenteropathy in congestive heart failure.
Lancet, 1961, **1**, 899-902.
49. DAYSOG (A.), DOBSON (J.-R.), BRENNAM (J.-C.). — Renal glomerular and vascular lesions in diabetes mellitus; a study based on renal biopsy.
Ann. intern. Med., 1961, **54**, 672-684.
50. DERHAM (R.-J.) and ROGERSON (M.-M.). — The Schönlein Henoch syndrome with particular reference to renal sequelae.
Arch. dis. Childh., 1956, **31**, 364-368.

51. DEROT (M.) et LAGRUE (G.). — Le problème de la néphrose lipoïdique et du syndrome néphrotique.
France méd., 1955, **18**, 31-37.
52. DEROW (H.-A.). — The nephrotic syndrome.
New J. Engl. J. Med., 1958, **258**, 77-82, 124-129.
53. DEROW (H.-A.). — Heart in renal disease.
Circulation, 1954, **10**, 114-128.
54. DEROW (H.-A.), SCHLESINGER (M.-J.) and SAVITZ (H.-A.). — Chronic progressive occlusion of inferior vena cava and renal and portal veins with clinical picture of nephrotic syndrome. Report of case with review literature.
Arch. intern. Med., 1939, **63**, 626-647.
55. DIXON (F.), FELDMAN (J.) et VAQUEZ (J.). — Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis.
J. exper. Med., 1961, **113**, 899-920.
56. DRUMMOND (K.-M.), VERNIER (R.-L.), WORTMEN (H.), GOOD (R.-A.). — The associated occurrence of the nephrotic syndrome and congenital heart disease.
Pediatrics, 1963, **31**, 103-114.
57. DUCROT (H.), MONTERA (H.), MERY (J.-P.) et RUEFF (B.). — La biopsie rectale est-elle la méthode de choix dans le diagnostic de la maladie amyloïde.
J. Urol. Nephrol., 1961, **67**, 432-434.
58. DUCROT (H.), JUNGERS (P.), HINGLAIS (N.), MONTERA (H. de), GALLE (P.) et HAMBURGER (J.). — Le syndrome néphrotique primitif de l'adulte.
XXXIV^e Congrès français Méd., Lyon, 1963.
Masson ed., 1964.
59. EARLE (D.-P.). — Observations on the nephrotic syndrome in adults.
in: Proc. Ann. Conf. Neph. Syndr., 1960, **12**, 272-275.
New York, J. Metcalf ed., Nat. Kidney Dis Found.
60. EARLE (D.-P.), JENNINGS (R.-B.), BERNIK (M.). — A consideration of the histopathologic basis for the nephrotic syndrome.
Progr. cardiovasc. Dis., 1961, **4**, 148-169.
61. EHRLICH (W.-E.). — Glomerular nephritis and lipid nephrosis with identities and mechanisms.
J. chron. Dis., 1957, **5**, 14-27.
62. ELLIS (A.). — Natural history of Bright's disease.
Lancet, 1942, **1**, 1-7, 34-36, 72-76.
63. EPSTEIN (A.-A.). — The nature and treatment of chronic parenchymatous nephritis (nephrosis).
J.A.M.A., 1917, **69**, 444.
64. ETIENNE-MARTIN (P.), KLEPPING (C.), GUÉRIN (J.), BARTHES (H.), BINET (J.) et DUSSERE (L.). — Syndrome néphrotique au cours d'une maladie de Besnier-Boeck-Schaumann à localisation pulmonaire, osseuse et hépatique.
J. Med. Lyon, 1962, **43**, 193-198.
65. FAHR (T.). — Pathologische anatomie des Morbus Brightii.
in: HENKE (F.) und LUBARSCH (O.): Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. VI/I.
Berlin, J. Springer, 1925, 156-472.
66. FARQUAHR (M.-G.), HOPPER (J.), MOON (H.-D.). — Diabetic glomerulosclerosis; electron and light microscopical studies.
Amer. J. Path., 1959, **35**, 721-753.

67. FARQUAHR (M.-G.), VERNIER (R.-L.) and GOOD (R.-A.). — Electron microscopy study of the glomerulus in nephrosis, glomerulonephritis, and lupus erythematosus.
J. exp. Med., 1957, **106**, 649-660.
69. FARR (L.-E.). — The significance of protein metabolism in the nephrotic child.
J. Pediat., 1940, **17**, 734-739.
69. FELLERS (F.). — The nephrotic syndrome induced by penicillamine therapy.
Amer. J. dis. Child., 1959, **98**, 669.
70. FERRIS (T.-F.), MORGAN (N.-S.), LEVITIN (H.). — Nephrotic syndrome caused by probenecid.
New Engl. J. Med., 1961, **265**, 381-383.
71. FINDLEY (T.). — The nephrotic syndrome.
Amer. Heart J., 1961, **61**, 822-840.
72. FISCHER (D.-A.), HUFFMAN (E.-R.) and BLOUNT (S.-G.). — Massive oedema due to bilateral incomplete renal artery occlusion.
Amer. J. Med., 1959, **26**, 646-651.
73. FOLLI (G.), POLLAK (V.-E.), REID (T.-W.), PIRANI (C.-L.) and KARK (R.-M.). — Electromicroscopic studies of reversible glomerular lesions in the adult nephrotic syndrome.
Ann. intern. Med., 1958, **49**, 775-795.
74. FREEDMAN (P.), PETERS (J.-H.) and KARK (R.-M.). — Localization of gamma-globulin in the diseased kidney.
Arch. intern. Med., 1960, **105**, 524-535.
75. FRENK (S.), ANTONOWICZ (I.), CRAIG (J.-M.) and METCOFF (J.). — Experimental nephrotic syndrome induced in rats by amino-nucleoside. Renal lesions and body electrolyte composition.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1955, **89**, 424-427.
76. FRITZ. — Courant granuleux de la veine rétinienne.
Bull. Soc. belg. Ophthalm., 1937, **74**, 30-37.
77. GALAN (E.). — Nephrosis in children; observations on 84 patients. Clearance and saturation tests.
Amer. J. Dis. Child., 1949, **77**, 328-350.
78. GALEONE (A.), PELOCCHINO (A.-M.). — Sull'attività lipasica del rene in varie nefropatie, sperimentali e dell' uomo.
Minerva nefrol., 1954, **1**, 106-113.
79. GALLE (P.), HINGLAIS (N.), MONTERA (H. de), et HAMBURGER (J.). — Apport de la microscopie électronique à la connaissance des syndromes néphrotiques.
Pathol. Biol., 1962, **10**, 645-659.
80. GAUBERT (J.), SALANOVA (C.). — Les accidents abdominaux aigus au cours des néphroses lipidiques.
Toulouse méd., 1962, **63**, 495-503.
81. GEER (I.-C.), STRONG (J.), Mac GILL (H.-C.) et MUSLOW (I.). — Electron microscopy observations on the localization of amyloid in the kidney in secondary amyloidosis.
Lab. Invest., 1958, **7**, 554-565.
82. GILKEY (C.), LEWIS (M.). — Studies on the causal role of hypoalbuminemia in experimental nephrotic hyperlipemia.
J. clin. Invest., 1958, **37**, 808-812.
83. GITLIN (D.), CORNWELL (D.-G.), NAKASATO (D.), ONCLEY (J.-L.), HUGHES (W.) and JANEWAY (C.-A.). — Studies on the metabolism of plasma proteins in the nephrotic syndrome. II. The lipoprotein.
J. clin. Invest., 1958, **37**, 172-184.

84. GITLIN (D.) and JANEWAY (C.-A.). — An immunochemical study of the albumin of serum, urine, ascitic fluid and edema fluid in the nephrotic syndrome.
J. clin. Invest., 1952, **31**, 223-230.
85. GITLIN (D.), JANEWAY (C.-A.) and FARR (L.-E.). — Studies on the metabolism of the plasma protein in the nephrotic syndrome. I. Albumin, globulin and iron-binding globulin.
J. clin. Invest., 1956, **35**, 44-56.
86. GORDON (R.-S.). — Exsudative enteropathy. Abnormal permeability of the gastrointestinal tract demonstrable with labelled polyvinylpyrrolidone.
Lancet, 1959, **1**, 325-326.
87. GOUFFAULT (J.) et DAMANY (L.). — Maladie d'Ebstein dans une même fratrie.
Arch. Mal. Cœur, 1956, **49**, 664-670.
88. GOVAERTZ (P.), CORDIER (R.). — Contribution à l'étude clinique et anatomique de la néphrose lipéidique.
Bull. Acad. roy. Med. belg., 1928, **8**, 510-548.
89. GREENSPAN (G.). — The nephrotic syndrome complicating infectious mononucleosis.
Calif. med., 1963, **98**, 162.
90. GUBBAY (S.-S.) and BEVERIDGE (B.-R.). — Thrombosis in abdominal aorta associated with nephrotic syndrome.
Brit. J. med. J., 1962, **1**, 1730-1731.
91. HABIB (R.). — Les principaux aspects histologiques des syndromes néphrotiques idiopathiques.
Vie méd., 1961, **42**, 653-664.
92. HALL (B.). — The protoplasmic basis of glomerular ultrafiltration.
Amer. Heart. J., 1957, **54**, 1-9.
93. HAMBURGER (J.). — La technique de biopsie rénale utilisée à l'hôpital Necker.
Presse méd., 1958, **65**, 1451.
94. HAMBURGER (J.). — Réflexions sur la néphrose lipéidique.
Rev. fr. Et. clin. biol., 1956, **1**, 143-151.
95. HARDWICKE (J.) and SQUIRE (J.-R.). — Relationship between plasma albumin concentration and protein excretion in patients with proteinuria.
Clin. Sc., 1955, **14**, 509-530.
96. HARTMAN (J.-D.), HARTMAN (M.-E.) and LISS (G.). — The effect of adenine in aminonucleoside nephrosis.
J. lab. clin. Med., 1962, **59**, 158-168.
97. HARTMANN (L.), LAGRUE (G.) et MORETTI (J.). — Confrontation du syndrome néphrotique et de la protéinurie lésionnelle. Études physiologiques et immunologiques des protéines sériques et urinaires.
Rev. fr. Et. clin. biol., 1958, **3**, 1052-1061.
98. HEYMANN (W.). — Triméthadione nephrosis.
Pediatrics, 1958, **22**, 614-615.
99. HEYMANN (W.). — Pathogenesis of the nephrotic syndrome: considerations based on clinical and experimental studies.
J. Pediatr., 1961, **58**, 609-619.
100. HEYMANN (W.), BUEDING (E.) and HARTMAN (M.-E.). — Metabolism of renal cortex in nephrotoxic syndrome of rats.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1952, **79**, 292-295.
101. HEYMANN (W.) and CLARK (E.-C.). — Pathogenesis of nephrotic hyperlipemia.
Amer. J. Dis. Child., 1945, **70**, 74-82.

102. HEYMANN (W.), GILKEY (C.) and LEWIS (M.). — The pronostic significance of globulinuria in the nephrotic syndrome: an electrophoretic study of urinary proteins in the nephrotic syndrome and acute glomerulonephritis.
Amer. J. Dis. Child., 1956, **91**, 570-576.
103. HEYMANN (W.), HACKEL (D.-B.), HARWOOD (S.), WILSON (S.-G.-F.) and HUNTER (J.-P.-L.). — Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1959, **100**, 660-664.
104. HEYMANN (W.), HACKEL (D.-B.) and HUNTER (J.-L.-P.). — Trimethadione nephrosis in rats.
Pediatrics, 1960, **25**, 112-118.
105. HEYMANN (W.), NASH (G.), GILKEY (C.) and LEWIS (M.). — Studies on the causal role of hypoalbuminemia in experimental nephrotic hyperlipemia.
J. clin. Invest., 1958, **37**, 808-812.
106. HOOFT (C.), EECKELS (R.). — Etude comparative de 77 cas de néphrose lipodémique avant et après traitement par ACTH.
Acta paediat. belg., 1960, **14**, 105-132.
107. HOOFT (C.) et VAN ACKER (K.). — Hypertension intracrânienne (syndrome pseudo-tumoral) lors du traitement de la néphrose lipodémique par des corticoïdes.
Acta paediat. belg., 1962, **16**, 217-234.
108. HUMAIR (L.). — Thrombose des veines rénales. Etude anatomo-clinique.
Ann. Anat. path., 1962, **7**, 5-51.
109. JIMENEZ-DIAZ (C.). — Lecciones de Patologia medica enfermedades del rinon.
Editorial Scient. Med., Madrid, 1950.
110. JIMENEZ-DIAZ (C.). — Nature et signification de la dite néphrose chronique ou lipodémique.
Schweiz. med. Wschr., 1950, **80**, 965-969.
111. JONES (D.-B.). — Nephrotic glomerulonephritis.
Amer. J. Path., 1957, **33**, 303-329.
112. KARK (R.-M.), MUEHRCKE (R.-C.), PIRANI (C.-L.) and POLLAK (V.-E.). — The clinical value of renal biopsy.
Ann. intern. Med., 1955, **43**, 807.
113. KARK (R.-M.), PIRANI (C.-L.), POLLAK (V.-E.), MUEHRCKE (R.-C.) and BLAINEY (J.-D.). — The nephrotic syndrome in adults: a common disorder with many causes.
Ann. intern. Med., 1958, **49**, 751-774.
114. KAZANTZIS (G.), SCHILLER (K.-F.-R.), ASSCHER (A.-W.) and DREW (R.-G.). — Albuminuria and the nephrotic syndrome following exposure to mercury and its compounds.
Quart. J. Med., 1962, **124**, 403-418.
115. KEEDING (N.-R.), ROOT (H.-F.) and MARBLE (A.). — Importance of control of diabetes in prevention of vascular complications.
J. Amer. med. Ass., 1952, **150**, 964.
116. KELLEY (V.-C.), ZIEGLER (M.-R.), DOEDEN (D.) and Mac QUARRIE (I.). — Labelled methionine as an indicator of protein formation in children with lipid nephrosis.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1950, **75**, 153-155.
117. KIMMELSTIEL (P.) and WILSON (C.). — Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney.
Amer. J. Path., 1936, **12**, 83-98.
118. KLEIN (E.), LEVER (W.-F.). — Inhibition of lipemia clearing activity by serum of patients with hyperlipemia.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1957, **95**, 565-567.

119. KLUTHE (R.), BARANDUN (S.) und NUSSLE (D.). — Der Eiweisstoffwechsel beim nephrotischen Syndrom.
Symposium der Gesellschaft für Nephrologie.
Stuttgart, Thieme verlag, 1963.
120. KORSCH (B.) and BARNETT (H.). — The physician, the family and the child with nephrosis.
J. Paediat., 1961, **58**, 707-715.
121. KRAKOWER (C.) et GREENSPOON (S.). — Localisation of nephrotoxic antigen within isolated renal glomerule.
Arch. Path., 1956, **51**, 629.
122. KUSSMAUL (A.). — Untersuchungen über dem Konstitutionellen Merkurialismus.
Würzburg, 1861.
123. LAGRUE (G.). — Aspect clinique et biologique de 60 cas de néphrose lipéidique. Etude de l'électrophorèse sérique et urinaire.
Thèse Méd., Paris, 1954.
124. LAGRUE (G.). — Physiopathologie de l'hyperlipémie des syndromes néphrotiques.
Path. Biol., 1957, **5**, 175-182.
125. LAGRUE (G.). — Néphrose lipéidique et syndromes néphrotiques.
France méd., 1960, **23**, 131-145.
126. LAGRUE (G.). — Quelques rares étiologies du syndrome néphrotique.
Vie méd., 1961, **42**, 623-627.
127. LAGRUE (G.), FONTAINE (J.-L.), SAMARCO (P.), FRITEL (D.) et MILLIEZ (P.). — Traitement des syndromes néphrotiques par les moutardes azotées.
Sem. Hôp. Paris, 1961, **37**, 781-789.
128. LAGRUE (G.), HARTMANN (L.) et MILLIEZ (P.). — Biochimie des syndromes néphrotiques.
Presse méd., 1960, **68**, 33-35.
129. LAGRUE (G.), MILLIEZ (P.), HALPERN (B.-N.) et BRANELLEC (A.). — Etude expérimentale de la ligature partielle des veines rénales chez le lapin. Reproduction du syndrome néphrotoxique par thrombose des veines rénales.
Path. Biol., 1960, **8**, 227-238.
130. LARCAN (A.), WOLFF (J.) et WOLFF (R.). — Recherche sur la lipoprotéine lipase et le facteur inhibiteur dans le syndrome néphrotique.
Path. Biol., 1962, **10**, 417-423.
131. LARCAN (A.) et WOLFF (R.). — Le facteur clarifiant et le facteur inhibiteur au cours des néphroses lipéidiques.
J. Urol. Nephrol., 1961, **67**, 425-432.
132. LEE (R.-E.), VERNIER (R.-L.), ULSTROM (R.). — The nephrotic syndrome as a complication of perchlorate treatment of thyrotoxicosis.
New Engl. J. Med., 1961, **264**, 1221-1226.
133. LEGER (L.), GEORGE (L.-A.). — Thrombose de la veine rénale. Etude expérimentale de la ligature de la veine rénale.
Presse méd., 1954, **62**, 721-724.
134. LELONG (M.), VIALETTE (J.), CANLORBE (P.), STAGE (P.), LE TAN VINH, LAMARCO (P.), LAGRUE (Y.). — La biopsie rénale chirurgicale dans les syndromes néphrotiques de l'enfant.
Arch. fr. Pédiat., 1960, **17**, 1-13.
135. LUETSCHER (J.-A.). — Problems of electrolyte and water balance in nephrotic syndrome.
Arch. intern. Med., 1955, **95**, 380-384.
136. LUETSCHER (J.-A.). — The nephrotic syndrome. Renal function. Transactions of the fifth conference.
New York, The Josiah Macy Jr Foundations, 1953.

137. LUETSCHER (J.-A.). — Electrophoretic analysis of plasma and urinary proteins.
J. clin. Invest., 1940, **19**, 313-320.
138. MAC CLUSKEY (R.-T.) and BENACERRAF (B.). — Localization of colloidal substances in vascular endothelium. A mechanism of tissue damage. II. Experimental serum sickness with acute glomerulonephritis induced passively in mice by antigen-antibody complexes in antigen excess.
Amer. J. Path., 1959, **35**, 275-296.
139. MAC LEAN (F.-C.) and HASTINGS (A.-B.). — The state of calcium in the fluids of the body. I. The conditions affecting the ionization of calcium.
J. Biol. Chem., 1935, **108**, 285-322.
140. MAC MANUS (J.-F.-A.). — *Medical disease of the kidney*.
Philadelphia: Lea and Febiger, 1950.
141. MAMOU (H.). — *La maladie périodique*.
Paris, Expansion Sc. fr. ed., 1956.
142. MAMOU (H.) et CATTAN (R.). — La maladie périodique. 14 cas personnels dont 8 compliqués de néphropathies.
Sem. Hôp. Paris, 1952, **28**, 1062-1070.
143. MAMOU (H.) et GUERANDE (A.). — Néphrose lipéidique et maladie périodique.
Sem. Hôp. Paris, 1953, **29**, 358.
144. MARSH (J.-B.), DRABKIN (D.-L.). — Metabolic channeling in experimental nephrosis. II. Lipid metabolism.
J. Biol. Chem., 1955, **212**, 633-639.
145. MARSH (J.-B.) and DRABKIN (D.-L.). — Metabolic channeling in experimental nephrosis. Net synthesis of plasma albumin by liver slices from normal and nephrotic rat.
J. Biol. Chem., 1958, **230**, 1073-1081.
146. MASUGI (M.). — Über die experimentelle glomerulonephritis durch das spezifische Antinierenserum.
Beitr. path. Anat., 1934, **92**, 429-466.
147. MAXWELL (M.), ADAMS (D.), BERNSTEIN (D.) and KLEEMAN (C.). — The nephrotic syndrome in adults.
in: Proc. Ann. Conf. Neph. Syndr., 1960, 12, 261-266.
New York, J. Metcalf ed. - Nat. Kidney Dis. Found.
148. MELLORS (R.-C.) and ORTEGA (L.-G.). — Analytical pathologie. III. New observations on the pathogenesis of glomerulonephritis lipid nephrosis, periarteritis nodosa and secondary amyloidosis in man.
Amer. J. Path., 1956, **32**, 455-499.
149. MELLORS (R.-C.), ORTEGA (L.-G.), HOLMAN (H.-R.). — Role of gamma globulins in pathogenesis of renal lesions in systemic lupus erythematosus and chronic membranous glomerulonephritis, with an observation on the lupus erythematosus cell reaction.
J. exper. Med., 1957, **106**, 191-202.
150. MERIEL (P.), DARNAUD (C.-H.), DENARD (Y.), MOREAU (G.), SUC (J.-M.), PUTOIS (J.), COMBES (P.-F.). — La glomérulose diabétique. Etude ultrastructurale.
Presse méd., 1962, **70**, 667-670.
151. MERIEL (P.), GALINIER (F.), MOREAU (G.), BASTIDE (G.), SUC (J.-M.) et BOUNHOURE (J.-P.). — Deux nouveaux cas de thrombose veineuse rénale avec syndrome néphrotique. Intérêt diagnostique de l'association de la cavographie à la ponction biopsie rénale.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1959, **75**, 109-119.

152. MERIEL (P.), GUILHEM (P.), MOREAU (G.), SUC (J.-M.), PONTONNIER (G.), PUTOIS (J.). — Structure et ultrastructure du glomérule dans les néphropathies gravidiques.
J. Urol. Néphrol., 1963, **69**, 57-65.
153. MERIEL (P.), MOREAU (G.), SUC (J.-M.), PUTOIS (J.) et COMBES (P.-F.). — La membrane basale glomérulaire dans les néphropathies glomérulaires de l'adulte. Etude au microscope électronique.
Toulouse méd., 1961, **62**, 229-236.
154. MERIEL (P.), MOREAU (G.), SUC (J.-M.), PUTOIS (J.) et PAULUS (J.). — Les néphropathies amyloïdes. Etudes histologiques et électroniques. A propos de 9 observations.
Presse méd., 1961, **60**, 1120-22.
155. MERIEL (P.), SOREL (R.), SUC (J.-M.), PUTOIS (J.), REGNIER (C.) et DUPONT (H.). — Application de la microscopie électronique à l'étude du rein pathologique: la néphrose lipidique.
Path. Biol., 1958, **34**, 1673-1680.
156. METCOFF (J.). — The nephrotic syndrome.
in: *Renal disease*.
Oxford, Blackwell scientific publications, 1962.
157. METCOFF (J.). — Symposium on nephrosis.
J. Pediat., 1961, **58**, 607-715.
158. METCOFF (J.). — Complications of therapy of the nephrotic syndrome.
in: *Proc. Ann. Conf. Nephrol. Eyndr.*, 1956, **8**, 149.
New York, Metcoff ed., Nat. Kidney Dis. Found.
159. METCOFF (J.) and JANEWAY (C.-A.). — Studies on the pathogenesis of nephrotic edema. With particular emphasis upon changes in renal hemodynamics and the metabolism of electrolyte and proteins.
J. Pediat., 1961, **58**, 640-685.
160. METCOFF (J.), NAKASONE (N.) and RANCE (C.-P.). — On the role kidney during nephrotic edema: potassium excretion and sodium retention.
J. clin. Invest., 1954 **33**, 665.
161. MICHON (P.), LOUYOT (P.), RAUBER (G.), LARCAN (A.), STREIFF (F.) et THIRIET (M.). — Le rein myélomateux. A propos de 32 observations.
Ann. Méd. Nancy, 1963, **2**, 90-105.
162. MILLER (G.), HOYT (J.-C.) and POLLOCK (B.-E.). — Bilateral renal vein thrombosis and nephrotic syndrome associated with lesions of polyarteritis nodosa.
Amer. J. Med., 1954, **17**, 856-860.
163. MILLIEZ (P.), HARTMANN (L.) et LAGRUE (G.). — Immunoélectrophorèse et électrophorèse à travers gel d'amidon du sérum et des urines de sujets atteints de syndrome néphrotique.
J. Urol. Néphrol., 1959, **65**, 248-257.
164. MILLIEZ (P.) et LAGRUE (G.). — Traitement et pronostic des syndromes néphrotiques de l'enfant et de l'adulte.
in: *Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker*.
Paris, Flammarion ed., 1960, 161-166.
165. MILLIEZ (P.), LAGRUE (G.), BAROCHEZ (Y. de) et SAMARCO (P.). — Les thromboses des veines rénales. I. Aspects cliniques des thromboses des veines rénales.
J. Urol. Néphrol., 1957, **63**, 569-578.
166. MILLIEZ (P.), LAROCHE (C.), SAMARCO (P.) et LAGRUE (G.). — Syndrome néphrotique amyloïde et maladie périodique.
Sem. Hôp. Paris, 1961, **37**, 775-780.

167. MILLIEZ (P.), LAROCHE (C.), WOLFROMM (R.), SAMARCO (P.) et LAGRUE (G.). — Etude clinique, biologique et anatomique de 31 cas d'amylose rénale.
J. Urol. Nephrol., 1958, **64**, 544.
168. MOVAT (H.-Z.). — The fine structure of the glomerulus in amyloidosis.
Arch. Path., 1960, **69**, 323-332.
169. MOVAT (H.-Z.). — Electron microscopy of kidney biopsies from children and adolescents.
Proc. 11th Ann. Conf. Neph. Syndr.
New York, Metcalf ed., 1960 - Nat. Kidney Dis. Found., 228-243.
170. MOVAT (H.-Z.) and Mac GREGOR (D.-D.). — The fine structure of the glomerulus in membranous glomerulonephritis (lipoid nephrosis) in adults.
Amer. J. clin. Path., 1959, **32**, 109-127.
171. MUEHRCKE (R.-C.). — The fingernails in chronic hypoalbuminemia, a new clinical sign.
Brit. med. J., 1956, **1**, 1327-1328.
172. MUEHRCKE (R.-C.), KARK (R.-M.), PIRANI (C.-L.) and POLLAK (C.-E.). — Lupus nephritis: a clinical and pathologic study based on renal biopsies.
Medicine, 1957, **36**, 1-145.
173. MUNCK (F.). — Klinische Diagnostik der degenerativen Nierenerkrankungen.
I. Sekundär degenerative primär degenerative Nierenerkrankung.
II. Degenerative Syphilisniere.
Z. Klin. Med., 1913, **78**, 1.
174. MUNK (F.). — *Pathologie und Klinik der Nephrosen, Nephritiden und Strumpffüßern*.
Berlin, Urban und Schwartzberg, 1918.
175. MUNCK (O.), NISSEN (N.). — The development of the nephrotic syndrome during treatment with mercurial diuretics.
Acta med. scand., 1956, **153**, 307-313.
176. NAFFAH (J.). — Néphrose lipéidique: étude clinique et physiopathologique. A propos de 27 cas de l'adulte.
Thèse Méd., Paris, 1953.
177. NEIMANN (N.), PIERSON (M.), GENTIN (G.), MARTIN (J.-Y.), GEORGES et BURG (J.). — Etude des aspects de la fonction thyroïdienne au cours de la néphrose lipéidique.
Arch. fr. Pédiat., 1961, **18**, 420-458.
178. NUSSLE (D.), BARANDUM (S.), WITSCHI (H.-P.), KAESER (H.), BETTEX (M.) et GIRARDET (P.). — Déperdition intestinale de protéines plasmatiques chez l'enfant.
Helv. Paed. acta, 1962, **16** (suppl. 10), 1-79.
179. OLIVER (T.). — The structure of the metabolic process in the nephron.
J. Mt Sinai Hosp., 1948, **15**, 175-222.
180. PETERS (J.-H.) and FREEDMAN (P.). — Immunologic aspects of renal disease.
New Engl. J. Med., 1959, **261**, 1166-73, 1225-35, 1275-81.
181. PIERSON (M.), LASCOMBES (G.) et VERT (P.). — Syndrome néphrotique par traitement à l'épédione.
Arch. fr. Pédiat., 1959, **16**, 1389-1394.
182. PIRANI (C.-L.), POLLAK (V.-E.), LANNIGAN (R.), NETTLES (J.-B.) and STEIN (P.). — Light and electron microscopic studies of the renal lesions in toxemia of pregnancy with observations on some clinico-pathologic relationships.
Path. et Microbiol. (Basel), 1961, **24**, 586-94.

183. POLLAK (V.-E.) and KARK (R.-M.). — The toxemia of pregnancy and the renal lesion of preeclampsia.
Amer. J. Med., 1961, **30**, 181-4.
184. POLLAK (V.-E.), KARK (R.-M.), PIRANI (C.-L.), SHAFTER (H.-A.) and MUEHRCKE (R.-C.). — Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome.
Amer. J. Med., 1956, **21**, 496-520.
185. POWELL (R.-D.), SPARGO (B.), ARNOLD (J.-D.). — Etudes cliniques et microscopiques du syndrome néphrotique.
J. Amer. med. Ass., 1961, **177**, 196-201.
186. RAFFI (A.), DE PERETTI (E.), BERNARD (M.-C.). — Un cas de tuberculose rénale du nourrisson démasqué par un syndrome néphrotique.
Pédiatrie, 1961, **16**, 521-523.
187. RAYER (P.). — *Traité des maladies des reins*.
Atlas 1837 - Vol. 2, 1840 - Vol. 3, 1841.
Paris, Baillière ed.
188. RECAN (L.). — Enzyme studies in experimental renal disease.
in: Proc. 12th Ann. Conf. Neph. Syndr.
New York, Metcalf ed., 1961 - Nat. Kidney Dis. Found., 197-207.
189. REGNIER (C.). — *Etude histologique et électronique du rein normal et pathologique de l'enfant. Prélèvements par ponction biopsie*.
Toulouse, 1959. Impr. Soubiron.
190. REGNIER (C.) et BOUISO (H.). — Les syndromes néphrotiques de l'enfant (Corrélations cliniques et anatomiques par étude simultanée au microscope optique et électronique).
Arch. fr. Pédiat., 1960, **17**, 627-646.
191. REUBI (F.). — *Néphrologie clinique*.
Paris, Masson, 1961.
192. RIDDIE (M.), GARDNER (F.), RESWICK (I.), FILSHIE (I.). — The nephrotic syndrome complicating mercurial diuretic therapy.
Brit. Med. J., 1958, **1**, 1274-1276.
193. ROBINS (D.-F.), LADD (A.-T.). — Acute syphilitic nephrosis. Case report and review of the literature.
Amer. J. Med., 1962, **32**, 817-821.
194. ROSEMAN (R.-H.), FRIEDMAN (M.) and BYERS (S.-U.). — The causal role of plasma albumin deficiency in experimental nephrotic hyperlipemia and hypercholesterolemia.
J. clin. Invest., 1956, **35**, 522-532.
195. RYTAND (D.-A.). — Fatal anuria, nephrotic syndrome and glomerular nephritis as sequels of dermatitis of poison oak.
Amer. J. Med., 1948, **5**, 548-560.
196. RYTAND (D.-A.). — Onset of the nephrotic syndrome during reaction to bee-sting.
Stanf. med. Bull., 1955, **13**, 224-233.
197. SAFFRAN (J.) and KALANT (N.). — Mechanisms of hyperlipemia in experimental nephrosis.
J. clin. Invest., 1959, **38**, 1717-1724.
198. SAMARCO (P.), LAGRUE (G.) et MILLIEZ (P.). — Les thromboses des veines rénales. II. Etude anatomopathologique.
J. Urol. Nephrol., 1957, **63**, 579-587.
199. SCHNALL (C.), WIENER (J.-S.). — Nephrosis occurring during tolbutamide administration.
J.A.M.A., 1958, **167**, 214-215.
200. SCHWARTZ (M.) and JARNUM (S.). — Gastrointestinal protein loss in idiopathic hypercatabolic hypoproteinemia.
Lancet, 1959, **1**, 327-330.

201. SEIFTER (J.), BADER (D.-H.). — Occurrence in plasma of an extractable lipid mobilizer (L.M.).
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1956, **91**, 42-45.
202. SELLERS (A.), MARMORSTON (J.). — Electrophoretic study of human urinary protein in disease.
J. lab. clin. Med., 1956, **47**, 248-54.
203. SEZE (S. de), GAUTHIER-VILLARS (Mlle) et BRUX (J. de). — Etude histologique des lésions rénales dans un cas de myélome multiple.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1947, **63**, 726-733.
204. SHERMAN (M.-J.), MORALES (J.-B.), BAYRD (E.-D.) and SCHIERMAN (W.-D.). — Amyloid nephrosis secondary to Hodgkin disease. Report of a case.
Arch. intern. Med., 1955, **95**, 618-621.
205. SIGUIER (F.), BETOURNE (C.), GODEAU (P.), MILHAUD (A.) et SLAMA (R.). — Le rein lupique.
Sem. Hôp. Paris, 1961, **37**, 1484-1490.
206. SILBERMAN (I.-A.), ADAMS (D.-A.). — The nephrotic syndrome and pregnancy.
New Engl. J. Med., 1962, **267**, 1286-1290.
207. SLAMA (R.), BUEFF (B.), CROSNIER (J.). — La néphropathie du lupus érythémateux.
Sem. Hôp. Paris, 1962, **38**, 23-31.
208. SLAMA (R.) et HABIB (R.). — La néphropathie du purpura rhumatoïde.
in: *Actualités néphrol. Hôp. Necker*.
Paris, Flammarion ed., 1962, p. 183.
209. SPARGO (B.) et ARNOLD (J.-D.). — Glomerular extrinsic membranous deposit with the nephrotic syndrome.
Ann. N.Y. Acad. Sc., 1960, **86**, 1043-63.
210. SPEAR (G.-S.). — Glomerular alterations in cyanotic congenital heart disease.
Bull. Johns Hopk. Hop., 1960, **106**, 347-367.
211. SPIRO (D.). — The structural basis of proteinuria in man. Electron microscopic studies of renal biopsy specimens from patients with lipid nephrosis.
Amer. J. Path., 1959, **35**, 47-74.
212. SPIRO (D.). — Electron microscopic studies of renal biopsies on patients with proteinuria.
Proc. 11th Ann. Conf. Nephrol. Eyndr.
New York, Metcalf ed., 1960 - Nat. kidney Dis. Found., 171-221.
213. SQUIRE (J.-R.), BLAINEY (J.-D.) and HARDWICK (J.). — The nephrotic syndrome.
Brit. med. Bull., 1957, **13**, 43-52.
214. STEINBECK (A.-W.). — Nephrotic syndrome developping after snake bite.
Med. J. Aust., 1960, **47**, 543-5.
215. STEINER (J.-W.), SLATER (R.-M.) and MOVAT (H.-Z.). — Studies on lipid nephrosis in children and adolescents. The fine structural changes in pure nephrosis.
Lab. Invest., 1961, **10**, 763-786.
216. SVANBORG (A.). — Studies on renal hyperlipemia.
Acta med. scand., 1951, **141** (suppl. 264), 1-40.
217. SWEENEY (M.-J.), DOBBINS (W.-T.) and ETTELDORF (J.-N.). — Renal disease with elements of the nephrotic syndrome associated with sickle cell anemia. A report of two cases,
J. Pediat., 1962, **60**, 42-51.

218. TEILUM (G.). — Cortisone ascorbic acid interaction and the pathogenesis of amyloidosis mechanism of action of cortisone on mesenchymal tissue.
Ann. rheum. Dis., 1952, **11**, 119-136.
219. TEILUM (G.), ENGBAECK (H.-C.), HARBOE (N.) and SIMONSEN (M.-A.). — Effects of cortisone on experimental glomerulonephritis.
J. clin. Path., 1951, **4**, 301-315.
220. THAYER (J.-M.), GLECKLER (W.-J.), and O'HOLMES (R.). — The development of the nephrotic syndrome during the course of congestive heart failure. Case report and review of the literature.
Ann. intern. Med., 1961, **54**, 1013-1026.
221. TRAEGER (J.), FRANÇOIS (B.) et FRIES (D.). — Pathologie métabolique et rénale. Le syndrome néphrotique.
Œuvre méd., 1962, **1**, 105-111.
222. TRAEGER (J.), FRIES (D.). — Ponction biopsie rénale et exploration fonctionnelle au cours des glomérulonéphrites.
J. Urol. Néphrol., 1961, **67**, 387-395.
223. ULICK (S.), LARACH (J.-H.) and LIEBERMAN (S.). — The isolation of a urinary metabolite of aldosterone and its use to measure the rate of secretion of aldosterone by the adrenal cortex of man.
Trans. Ass. Amer. Physns., 1958, **71**, 225.
224. VALLERY-RADOT (P.), MILLIEZ (P.), LAROCHE (O.), DEBRAY (P.), MARTIN (J.). — Un cas de thrombose primitive deux veines rénales.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1949, **65**, 611-615.
225. VALLERY-RADOT (P.), MAURIC (G.), WOLFROMM (R.) et GUIOT (G.). — Néphrose lipéidique secondaire à un traitement.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1942, **58**, 96.
226. VALLERY-RADOT (P.), MILLIEZ (P.), LAROCHE (C.) et LHERMITTE (F.). — Douleurs abdominales par lésions pancréatiques au cours de certaines néphrites œdémateuses et de certaines néphroses lipéidiques.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1949, **65**, 616-620.
227. VERNIER (R.-L.), WORTHEN (H.-G.) and GOOD (R.-A.). — The pathology of the nephrotic syndrome.
J. Pediat., 1961, **58**, 620-639.
228. VINCENT. — Intérêt du dosage de la cholinestérase sérique dans le syndrome néphrotique.
J. Med. Lyon, 1958, **39**, 363-372.
229. VOLHARD (F.) und GAHR (T.). — *Die Brightsche Nierenkrankheit*.
Berlin, Springer Verlag, 1914.
230. WALLACE (S.-L.). — Amyloidosis in Hodgkin Disease.
Amer. J. Med., 1950, **8**, 552-567.
231. WAUGH (D.) and FREI (J.). — Pulmonary arteritis, glomerulonephritis and congenital heart disease. An unusual triad.
Arch. Path., 1960, **69**, 427-430.
232. WEISSENBAACH (R.-J.), MARTINEAU (J.), BRUEARD (J.) et MALINSKY (A.). — Néphrose lipéidique après chrysothérapie.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1936, **52**, 1076-1079.
233. WIATZ (H.), HARGITAY (B.) und KUHN (W.). — Lokalisation des Konzentrationsprozesses in der Niere durch direkte Kryoskopie.
Helv. physiol. acta, 1951, **9**, 196-207.
234. WOOLF (L.-I.) and GILES (H. Mc C.). — Urinary excretion of amino acids and sugar in the nephrotic syndrome. A chromatographic study.
Acta paediat., 1956, **45**, 489-500.
235. YAMADA (F.). — Fine structure of the renal glomerulus of the mouse.
J. Histochem. Cytochem., 1955, **3**, 309-319.

236. YAMAUCHI (H.), HOPPER (J.). — Hypovolemic shock and hypotension in the nephrotic syndrome.
Clin. Res. Proc., 1959, **7**, 125.
237. YAMAUCHI (H.) and HOPPER (J.). — Pure nephrosis in an adult patient. Serial observations of blood volume, serum electrolytes and renal function.
Ann. intern. Med., 1961, **55**, 464-471.
238. YATZIDIS (H.) et RICHET (G.). — Activité de certaines protéines de la coagulation dans le plasma et les urines au cours du syndrome néphrotique.
Rev. fr. Et. clin. biol., 1957, **2**, 717-727.
239. ZIMMERMANN (K.-W.). — Über den Bau des glomerulus des Säugerniere.
Z. mikr. Anat. Forsch., 1933, **32**, 176-278.
240. ZOLLINGER (H.-W.). — Autopsie und experimentelle Untersuchungen über Lipidnephrose, hervorgerufen durch chronische Quecksilbervergiftung.
Schweiz. Z. allg. Path., 1955, **18**, 155-169.
-

Table des Matières

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIÈRE PARTIE : RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE, PATHOGÉNIQUE ET HISTOLOGIQUE	5
<i>Rappel pathogénique et physiopathologique</i>	7
<i>Physiopathologie des symptômes du syndrome néphrotique</i>	8
La protéinurie	8
L'hypoprotéïnémie	10
L'œdème	15
L'enchaînement des mécanismes pathogéniques de l'œdème	17
<i>Syndromes néphrotiques expérimentaux</i>	19
Les méthodes chimiques	20
Les syndromes néphrotiques de mécanisme allergologique et immunologique	21
Conclusions	24
<i>Rappel histologique</i>	26
<i>Evolution des idées</i>	26
<i>Etat actuel du problème histologique</i>	29
Rappel de la structure du glomérule normal	30
Les syndromes néphrotiques primitifs	32
Les syndromes néphrotiques secondaires	42
Conclusions	49
DEUXIÈME PARTIE : ETUDE DE 200 DOSSIERS DE SYNDROMES NÉPHROTIQUES DE L'ADULTE. <i>Leurs Aspects étiologiques, clinique et biologique, et évolutif</i>	53
<i>Matériel d'étude</i>	55
<i>L'aspect histologique</i>	57
<i>Rappel des différentes circonstances étiologiques de la néphrose de l'adulte</i>	58

	Pages
<i>La fréquence relative des différentes causes</i>	60
Répartition étiologique chez les 200 malades de la série étudiée	60
Confrontation avec les données de la littérature	62
<i>Etude analytique des différentes modalités étiologiques</i>	62
La notion d'âge et de sexe	62
Etude analytique des circonstances d'apparition	65
Conclusion	79
<i>Etude clinique et biologique</i>	80
<i>Les modes de début</i>	80
<i>Le syndrome clinique en poussée évolutive</i>	81
Le syndrome œdémateux	81
La tension artérielle	86
Les signes oculaires	87
Les signes généraux	88
Les complications traditionnelles	90
<i>Le syndrome biologique en poussée évolutive</i>	92
Le syndrome urinaire	92
Des signes humoraux - Le syndrome protido-lipidique ...	96
Les perturbations hydroélectrolytiques	106
Les épreuves de fonctionnement rénal	108
Conclusion	110
<i>Tentative de définition du syndrome néphrotique</i>	112
<i>L'aspect évolutif du syndrome néphrotique</i>	114
<i>Définition des différents modes évolutifs</i>	115
<i>Aperçu évolutif global</i>	117
<i>Evolution du syndrome néphrotique primitif</i>	119
<i>Valeur pronostique de certains critères cliniques et biologiques.</i>	120
Les guérisons totales apparentes. Les cas de décès	121
Etude des modalités évolutives en fonction de certains critères cliniques	125
Etude des différentes modalités évolutives en fonction de certains critères biologiques	134
<i>Evolution du syndrome néphrotique en fonction du type de la lésion glomérulaire</i>	142
Les données des biopsies rénales	142
Proportion des différents modes évolutifs en fonction de l'aspect de la lésion glomérulaire	145

	Pages
<i>Etude des modalités évolutives en fonction de la thérapeutique.</i>	146
Intérêt du traitement hormonal	147
Intérêt des diurétiques sulfamidés	156
<i>Evolution du syndrome néphrotique secondaire</i>	159
<i>Evolution du syndrome néphrotique conséquence de maladies gé-</i> <i>nérales</i>	162
Evolution du syndrome néphrotique amyloïde	162
Evolution du syndrome néphrotique chez le diabétique ...	164
Evolution du syndrome néphrotique lupique	165
Evolution du syndrome néphrotique au cours des hémopa-	
thies	166
Evolution du syndrome néphrotique au cours du purpura	
rhumatoïde	166
<i>Evolution du syndrome néphrotique secondaire à des causes mé-</i> <i>caniques</i>	166
La thrombose des veines rénales	166
L'insuffisance cardiaque	167
<i>Evolution du syndrome néphrotique survenant au cours d'in-</i> <i>toxications</i>	168
<i>Evolution du syndrome néphrotique secondaire à une pyéloné-</i> <i>phrite</i>	168
<i>Pronostic général du syndrome néphrotique</i>	170
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	173
RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS	179
BIBLIOGRAPHIE	209
TABLE DES MATIÈRES	225

VU :

Nancy, le 20 janvier 1964. "

Le Président de Thèse,
Professeur HEULLY.

Nancy, le 22 janvier 1964.

VU ET APPROUVÉ :

Le Doyen,
Professeur A. BEAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 24 janvier 1964.

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,
P. IMBS.

Imprimerie Georges Thomas - Nancy
Dépôt légal II-1965 - N° 670

